

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Bioquímica**



**TESIS DOCTORAL**

**Implicaciones en la diabetes mellitus y obesidad en el  
metabolismo del hierro, cobre y zinc**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Maria José Luque Diaz**

DIRECTOR:

**José Maria Culebras Poza**

**Madrid, 2015**

TP  
1984  
152

María José Luque Díaz



x - 53 - 126808 - 9

IMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD EN EL METABOLISMO  
DEL HIERRO, COBRE Y ZINC

Departamento de Bioquímica  
Facultad de Farmacia  
Universidad Complutense de Madrid  
1984



BIBLIOTECA

**Colección Tesis Doctorales. Nº 152/84**

© María José Luque Díaz  
Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía  
Noviciado, 3 Madrid-8  
Madrid, 1984  
Xerox 9200 XB 480  
Depósito Legal: M-19194-1984

Autor: Ma José LUQUE DIAZ

IMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

EN EL METABOLISMO DEL HIERRO, COBRE Y ZINC

Departamento de Bioquímica

Facultad de Farmacia

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Año 1981



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. FACULTAD DE  
FARMACIA. DEPARTAMENTO DE BIOQUIMICA

IMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD  
EN EL METABOLISMO DEL HIERRO, COBRE Y ZINC

Memoria presentada por M<sup>a</sup> JOSE LUQUE  
DÍAZ para aspirar al grado de Doctor en Farmacia

Madrid, Mayo 1981



Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del profesor adjunto Dr. José M<sup>e</sup> Culebras Poza.





Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. D. Angel Santos Ruiz, Director del Departamento por su amable acogida y por las enseñanzas por él recibidas.

Al Dr. José M<sup>e</sup> Culebras Poza,  
por la dirección de este trabajo.

Al Dr. Miguel Dean Guelbenzu,  
por sus orientaciones.

A todos mis compañeros, por sus  
constantes ayudas y cooperaciones.



Este trabajo se ha podido llevar a cabo gracias a la colaboración del Servicio de Metabolismo y Nutrición del Hospital Clínico de San Carlos de Madrid, y a su Director Dr. D. Aniceto Luis Charro Salgado.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a los Dres. Susana Elena Romeo y Lucio Cabrerizo García por su constante colaboración y ayuda.



A MI MADRE



ABREVIATURAS

=====

CHO:	Hidratos de Carbono
Cu:	Cobre
F.A.:	Fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1.)
Fe:	Hierro
g:	Gramo
GOT:	Aspartato aminotransferasa, glutámico-oxalacético transaminasa (EC 2.6.1.1.)
GPT:	Alanine aminotransferasa, glutámico-pirúvico tran- saminasa (EC 2.6.1.2.)
H:	Hembra
Hb:	Hemoglobina
Kg:	Kilogramo
l:	Litro
LDH:	Lactato deshidrogenasa (EC 1.1.1.27.)
mA:	Miliamperios
ml:	Mililitro
mV:	Milivoltios
M:	Micromoles
Zn:	Zinc





INDICE  
=====

## VII

### I PARTE TEORICA =====

	<u>Página</u>
1.- <u>INTRODUCCION</u>	2
2.- <u>CARACTERES GENERALES DE LOS OLIGOELEMENTOS ESTUDIADOS</u>	
2.1.- <u>Hierro</u>	4
2.2.- <u>Cobre</u>	8
2.3.- <u>Zinc</u>	10
3.- <u>DIABETES MELLITUS</u>	16
4.- <u>OLIGOELEMENTOS EN LA DIABETES MELLITUS</u>	30
5.- <u>OBESIDAD</u>	32
6.- <u>OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS</u>	39

### II PARTE EXPERIMENTAL =====

7.- <u>INTRODUCCION GENERAL</u>	44
8.- <u>MATERIAL</u>	
8.1.- <u>Material objeto de estudio</u>	45
8.2.- <u>Pacientes diabéticos</u>	47
8.2.1.- <u>Tratados exclusivamente con dieta</u>	
8.2.2.- <u>Tretados con antidiabéticos orales</u>	
8.2.3.- <u>Pacientes insulín dependientes</u>	
8.3.- <u>Enfermos obesos</u>	53
8.4.- <u>Controles</u>	53
8.5.- <u>Dietas alimentarias</u>	53

## VIII

	<u>Página</u>
8.6.- <u>Medicamentos administrados</u>	64
9.- <u>MÉTODOS</u>	67
9.1.- <u>Fundamento de la Espectrofotometría de absorción atómica</u>	68
9.2.- <u>Propiedades de la Espectrofotometría de absorción atómica</u>	70
9.3.- <u>Toma de muestras</u>	
9.3.1.- Extracción de sangre	71
9.3.2.- Recogida de orina	71
9.3.3.- Recogida de dietas	72
9.3.4.- Medicamentos	72
9.4.- <u>Manipulación de muestras y material utilizado</u>	72
9.5.- <u>Tratamiento previo de las muestras</u>	
9.5.1.- Sueros y orinas	73
9.5.2.- Alimentos	
9.5.2.1.- Líquidos	73
9.5.2.2.- Sólidos	73
9.5.3.- Medicamentos	74
9.6.- <u>Metodología de análisis</u>	74
9.6.1.- Preparación de las soluciones de adición y muestras	75
9.6.2.- Condiciones instrumentales de medida	75
9.7.- <u>Cálculos</u>	77

# IX

	<u>Página</u>
10.- <u>OTROS PARAMETROS DE INTERES BIOQUIMICO</u>	78
11.- <u>RESULTADOS</u>	79
11.1.- <u>Determinaciones realizadas en el colectivo de todos los grupos de pacientes</u>	80
11.2.- <u>Comparación de los colectivos</u>	
11.3.- <u>entre los diversos grupos de</u>	
11.4.- <u>enfermos estudiados</u>	81
11.5.- <u>Resultados de los diversos análisis realizados en función del sexo</u>	81
11.6.- <u>Comparaciones realizadas entre</u>	
11.7.- <u>los diversos grupos estudiados</u>	
11.8.- <u>en función del sexo</u>	82
11.9.- <u>Resultado de los diabéticos no insulín dependientes, según estén o no controlados</u>	83
11.10.- <u>Comparación entre los pacientes diabéticos no insulín dependientes, controlados y no controlados</u>	83
11.11.- <u>Hierro, cobre y zinc en los medicamentos</u>	83
11.12.- <u>Hierro, cobre y zinc en los alimentos</u>	83
11.13.- <u>Contenido de hierro, cobre y zinc en las dietas</u>	83

X

	<u>Página</u>
11.17.- <u>Ingesta total diaria de hierro,</u> <u>cobre y zinc</u>	83
11.18.- <u>Parámetros de interés clínico</u> <u>en los enfermos sometidos ex-</u> <u>clusivamente a dieta</u>	84
11.19.- <u>Parámetros de interés clínico</u> <u>en los enfermos tratados con</u> <u>antidiabéticos orales</u>	84
11.20.- <u>Parámetros de interés clínico</u> <u>en los enfermos insulín depen-</u> <u>dientes</u>	84
11.21.- <u>Parámetros de interés clínico</u> <u>en los pacientes obesos</u>	84

III CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS  
=====

12.- <u>GENERALIDADES</u>	144
13.- <u>CONSIDERACIONES</u>	
13.1.- <u>Glucemia</u>	145
13.2.- <u>Sideremia</u>	146
13.3.- <u>Cupremia</u>	146
13.4.- <u>Cinquemia</u>	149
13.5.- <u>Diuresis</u>	154
13.6.- <u>Sideruria</u>	157
13.7.- <u>Cupruria</u>	163

## XI

	<u>Página</u>
13.8.- <u>Cincuria</u>	170
13.9.- <u>Relación Zn/Cu</u>	174
13.10.- <u>Correlaciones entre los niveles           <u>séricos y urinarios</u></u>	176
13.11.- <u>Influencia de los fármacos y de           <u>la alimentación sobre los niveles</u>           <u>de oligoelementos</u></u>	178
13.12.- <u>Influencia de los parámetros de interés           <u>bioquímico</u></u>	
13.12.1.- Pacientes tratados exclusivamente con dieta	182
13.12.2.- Pacientes sometidos a terapia oral	182
13.12.3.- Pacientes insulín dependientes	183
13.12.4.- Pacientes obesos	183
14.- <u>DISCUSION</u>	184
IV <u>CONCLUSIONES</u> =====	189
V <u>BIBLIOGRAFIA</u> =====	193

1

I PARTE TEORICA  
=====



## 1.- INTRODUCCION

=====

Los métodos de análisis de oligoelementos se han desarrollado mucho en los últimos tiempos, lo cual ha llevado a incrementar notablemente el estudio de su papel en el metabolismo animal.

Los oligoelementos forman parte de moléculas enzimáticas, vitamínicas y hormonales, interviniendo en procesos metabólicos. Sus funciones son específicas y sus deficiencias dan lugar a síndromes que han sido observados en el hombre.

Wacker y Vallee en 1959<sup>(126)</sup>, encuentran en los ácidos nucleicos la presencia de estos metales, ejerciendo un control sobre la configuración en la estructura helicoidal secundaria de forma similar a los puentes disulfuros.

Los elementos traza, tienen la propiedad de catalizar varias reacciones químicas, así el zinc por ejemplo, interviene en la carboxi-peptidasa en su actividad como peptidasa y estearasa, de tal forma que, ésta disminuye en ausencia del elemento (Coleman y Vallee)<sup>(19)</sup>.

El estudio de los niveles séricos y urinarios de oligoelementos en enfermedades metabólicas, es una constante preocupación de los investigadores<sup>(83)</sup>, por su posible utilización como marcadores. Wintrobe y cols.<sup>(130)</sup> pusieron de manifiesto en sus experimentos, las alteraciones de los niveles séricos del hierro y del cobre en diversas

enfermedades; obtienen valores altos de este último metal en infecciones, leucemias agudas y hemocromatosis.

Recientes investigaciones, señalan como positivo el análisis del cabello como complemento de los séricos y urinarios, en el diagnóstico de diversas enfermedades<sup>(78)</sup>.

Nuestro interés por el trabajo que hemos realizado en esta tesis, es consecuencia de la importancia de estos elementos en el metabolismo y su relación con la nutrición y la salud. Por otro lado, las enfermedades en las que han sido estudiados, son también de gran importancia: la diabetes mellitus es conocida desde muy antiguo, pero a pesar de ello, tiene gran incidencia en la sociedad actual. En el caso de la obesidad, vemos también una gran repercusión social, que cada vez aumenta más. Ambas están relacionadas entre sí y las dos merecen una relevancia especial no ya solamente por ellas mismas, sino porque pueden dar lugar a una serie de complicaciones no menos importantes, como son infarto, arteriosclerosis, ceguera etc.

## 2.- CARACTERES GENERALES DE LOS OLIGOELEMENTOS

### OBJETO DE ESTUDIO

#### 2.1.- HIERRO

El hierro entra a formar parte junto con el cobre, como grupo prostético en un importante número de enzimas y proteínas (Vallee y Wacker 1970).

Una vez absorbido, este elemento queda retenido en el organismo y éste lo utiliza según sus propias necesidades.

La absorción se verifica en el intestino como ión ferroso después de haber sido reducido por sustancias tales como el glutatión, ácido ascórbico y grupos SH de los aminoácidos proteicos una vez absorbido por el estómago como ión férrico. La cantidad absorbida depende de las necesidades del organismo. Hahn y cols., comprobaron la escasa absorción en perros con Fe-59. Es necesaria la ingestión de grandes cantidades para poder asegurar la absorción de pequeñas cantidades por vía intestinal.

Entre los alimentos con mayor cantidad de hierro están: la carne magra, los despojos, hígado, frutos secos, legumbres etc. Las necesidades mínimas diarias se estiman en 10-12 mg.

Existen tres teorías para intentar explicar el mecanismo de absorción del hierro<sup>(16)</sup>:

1ª La primera propone que el control lo ejercen las células de la mucosa intestinal que son las que incor-

poran el hierro del plasma sanguíneo. El mayor o menor paso de este elemento a la mucosa intestinal dependería de la capacidad de dichas células para sintetizar ferritina o del grado de saturación de un transportador proteico hipotético o bien de los requerimientos de hierro por parte de las células para sintetizar el hemo.

2ª La segunda propone que dicho control es función de las características diferentes de los dos sitios de ligazón del hierro en la molécula de transferrina en el plasma. Uno tiene particular avidez por el hierro intestinal, mientras que el otro, serviría de suministro del mismo a los precursores de los glóbulos rojos, que serían los receptores del metal, existiendo un equilibrio entre la demanda de hierro para la eritropoyesis y el nivel de almacén de este elemento.

3ª La tercera teoría implica un factor humoral secretado en razón directa o inversa a los requerimientos de hierro por parte de los distintos órganos y según las señales de la mucosa para incrementar o disminuir la absorción del hierro.

La presencia de este elemento en las células mucosas, estimula en ellas la producción de Apoferritina, proteína específica, que unida al metal da la Ferritina.

Se elimina por la bilis principalmente, en una cantidad que representa el 3 % del liberado por la hemoglobina<sup>(53)</sup>; en orina se eliminan solamente del orden de 0,15 mg.<sup>(79)</sup>.

El organismo contiene entre 3 y 5 g. de los cuales, el 65 % se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15 % en los tejidos y el 20 % restante está en forma de depósitos sobre todo en el hígado, médula ósea y bazo.

La mayor parte de este hierro se encuentra ligado a moléculas de naturaleza proteínica de dos clases: las que tienen el oligoelemento como parte integrante de la unidad porfirínica (hemo) y en las que el hierro no está unido así. Las moléculas porfirínicas más importantes son: hemoglobina, miohemoglobina, peroxidases y catalasas. Entre los compuestos hemínicos se hallan: transferrina o siderofilina, la ferritina y la hemosiderina. La primera es la proteína de transporte; la segunda sirve de depósito principalmente en el hígado y en el bazo; la hemosiderina se forma si la cantidad de hierro depositada es tan grande como para ser movilizada. La transferencia del hierro de la transferrina a la ferritina parece que se lleva a cabo mediante tres procesos: reducción, quelación y oxidación.

Bowen en 1972<sup>(10)</sup> clasifica las proteínas que contienen hierro en el organismo en cuatro grupos:

- a) transportadoras del metal
- b) proteínas férricas conteniendo grupos sulfúricos
- c) flavoproteínas
- d) porfirín proteínas férricas

La regulación del hierro puede estar influida por la acción de las hormonas corticoadrenales en el sistema retículo endotelial.

El nivel plasmático normal de este oligoelemento es de 130  $\mu$ g. por 100 ml.

El exceso de hierro provoca hemocromatosis que consiste en un acúmulo de polímeros de  $\text{Fe}(\text{OH})_3$  en distintas partes del organismo, sobre todo en hígado, páncreas y corazón<sup>(2)</sup>. Es hereditario y sus síntomas son: escasez de pelo, depósitos de melanina (en los machos) y hepatomegalia. La sideremia aumenta y el hierro eritrocitario catabolizado se acumula (hemosiderosis), llegando a producir cirrosis.

Su función como elemento respiratorio la desempeña unido a la hemoglobina.

Becker y Krinsky<sup>(3)</sup>, defienden la teoría de la acción inhibidora del hierro sobre la triosa-fosfatodeshidrogenasa; los trastornos del ciclo del glucógeno con disminución de las concentraciones de potasio y fósforo y con pérdidas del ácido adenosíntrifosfórico (ATP) tienen gran importancia en el miocardio.

La deficiencia de hierro provoca anemia ferropénica, con síntomas de laxitud, apetito desigual y palidez de las mucosas. Esta anemia puede deberse a un insuficiente aporte metálico, a una absorción defectuosa del mismo o a consecuencia de las exigencias del feto durante el embarazo.

La función antitóxica del hierro es manifiesta, para lo cual se desplaza al sistema retículo endotelial principalmente; por tanto en los procesos infecciosos, las

necesidades metabólicas aumentan.

## 2.2.- COBRE

El cobre es un oligoelemento esencial para el organismo y un componente de muchos enzimas oxidativos como la citocromo oxidasa, tirosinasa, dopamino-oxidasa y uricasa.

El suero humano contiene aproximadamente 1  $\mu$ g. por ml., ligado en su mayor parte (93 %) a una proteína específica llamada ceruloplasmina, aislada por Holmberg y Laurell<sup>(58)</sup> y que se requiere para la absorción y oxidación del hierro ferroso a férrico, para el almacén de éste como ferritina y para su transporte como transferrina<sup>(45)</sup>.

También se encuentra el cobre en forma de cerebrocupreína, eritrocupreína y hemocupreína.

Con anterioridad, Hart y cols.<sup>(52)</sup>, pudieron establecer según estudios experimentales hechos con ratas anémicas, que el cobre es esencial para la utilización del hierro en la formación de hemoglobina.

Otra pequeña porción está ligada a la albúmina plasmática, constituyendo así, la fracción intercambiable del cobre. Otra tercera fracción, se encuentra ligada a aminoácidos estando en equilibrio con la fracción ligada a la albúmina lo que requiere que el transporte de cobre entre la sangre y los tejidos, pueda estar mediado por aminoácidos.

Los requerimientos de cobre para el organismo de un hombre adulto son de 2 mg. por día y se cubren

con la alimentación, siendo los alimentos más ricos en este elemento los pescados, crustáceos, legumbres, nueces, cacao etc. y los más pobres la miel, el azúcar, la mantequilla y la leche. Los complejos orgánicos solubles en agua, se absorben más fácilmente, mientras que los sulfatos reducen la absorción.

Su concentración permanece constante en sangre, no existiendo incremento significativo después de las comidas ni descenso apreciable durante el ayuno<sup>(15)</sup>. Algunos autores opinan que el cobre plasmático es más elevado en la mujer que en el hombre<sup>(72)</sup>.

Este elemento se absorbe primeramente en el estómago y luego en el intestino por un mecanismo aún no bien conocido<sup>(35)</sup>. Una vez absorbido, se transporta al hígado donde se almacena y se incorpora a la ceruloplasmina. El molibdeno actúa sobre el transporte del cobre a través de las membranas, con lo cual, la absorción de este metal decrece y aumenta su excreción.

Los niveles de cobre sérico varían frente a factores nutricionales, patológicos y hormonales. Con una dieta proteica baja, se origina hipocupremia. También se presenta esta deficiencia en el síndrome de Wilson, en la nefrosis etc. Por el contrario la hipercupremia se origina durante el embarazo, por ingestión de estrógenos, con los anovulatorios orales, en las infecciones, leucemias, linfomas, infarto de miocardio e hipertiroidismo<sup>(121)</sup>.

Pizzolo y cols.<sup>(93)</sup>, demostraron que el in-



cremento de cobre en suero es índice de la actividad de leucemias, linfomas y cáncer de mama, sirviendo su determinación de complemento para el diagnóstico, junto a parámetros más específicos.

La deficiencia de cobre produce anemias, hipopigmentación, afecta al colágeno, a la formación de elastina y a la estructura de las paredes vasculares. También interfiere el proceso de mielinización.

La mayor parte del cobre se elimina por la bilis. En orina se excretan solo 30  $\mu\text{g.}$  en 24 horas.

### 2.3.- ZINC

El zinc es un elemento que pertenece al grupo II B de la tabla periódica. Puede presentarse como ión  $\text{Zn}^+$  o  $\text{Zn}^{2+}$ , siendo la segunda forma la más importante biológicamente, aunque este grado de ionización le impide la intervención en los procesos de oxidación-reducción.

Debido a su configuración electrónica (con orbital  $d$  completo), no es útil para estudios espectroscópicos, pero se ha sustituido por el ión cobalto en diversos pasos de su papel ha desempeñar; también se ha utilizado el  $\text{Zn}^{65}$  (47,95), o la ditizona para determinaciones espectrofotométricas<sup>(89)</sup>.

Es un metal ampliamente difundido en la naturaleza y en 1926, Drinker y Collier<sup>(34)</sup>, señalaron su presencia en los seres vivos.

El contenido de zinc en el hombre es apro-

ximadamente la mitad del hierro y de 10 a 15 veces más que el cobre.

Estas necesidades se satisfacen fácilmente por medio de la alimentación ya que son ricos en zinc, la carne, las vísceras, yema de huevo, cereales, ostras, etc. La ingesta diaria de zinc varía entre 6 y 22 mg., aunque difiere mucho según las áreas de población<sup>(57)</sup>.

Hambidge y cols.<sup>(51)</sup>, observaron en niños trastornos atribuibles a una dieta pobre en este elemento, que desaparecían con la administración de un suplemento cínico en la dieta. Estas deficiencias se han estudiado bajo aspectos sociales por Pigott y cols.<sup>(92)</sup> e incluso Sendstead<sup>(104)</sup> sugiere la existencia de un déficit latente (aún no bien estudiado) en niños, jóvenes y embarazadas.

La absorción se realiza en el intestino principalmente en el duodeno, pero aún no está bien conocido el proceso<sup>(40)</sup>. Estudios realizados con zinc radioactivo no han puesto de manifiesto la existencia de mecanismos especiales de transporte activo; el cianuro inhibe in vitro la absorción del metal, lo cual sugiere un transporte activo, pero el DNP (dinitrofenol), no tiene efecto sobre la absorción, lo que significa que la fuente de energía no es la fosforilación oxidativa (ATP); tampoco se han identificado moléculas transportadoras<sup>(41)</sup>. Se cree que el zinc pueda ir unido a la transferrina, aunque su fijación no es suficientemente intensa como para desplazar al hierro<sup>(120)</sup>.

Administrando al hombre  $Zn^{65}$  se ha comproba-

do una cinquemia máxima a las 2-4 horas, a pesar de lo cual, solo se absorbe una pequeña cantidad<sup>(114)</sup>. En la absorción tiene importancia la composición química en la que se encuentre el zinc en los alimentos; así los óxidos, fosfatos y carbonatos, se absorben sin dificultad, al igual que el zinc metal<sup>(38)</sup>. Sin embargo la mezcla de óxidos de zinc, hierro y manganeso, son prácticamente inabsorbibles; también la presencia de otros metales puede interferir la absorción: entre el zinc y el cobre existe un antagonismo recíproco. El magnesio y el cadmio pueden sustituir al zinc en el organismo animal<sup>(82)</sup>. Hay otros factores que influyen que influyen en el comportamiento de este metal, como son la edad y la vitamina D.

La principal vía de excreción son las heces<sup>(80)</sup>, perteneciendo la mayoría al zinc de la dieta no absorbido, y solo una pequeña cantidad procede del jugo gástrico<sup>(119)</sup>, bilis y jugo pancreático<sup>(87)</sup>. En la orina se elimina de 0,1 a 0,7 mg. por día y solo ciertas sustancias zinc-quelantes como EDTA, TPTA y D-penicil-amina, aumentan la cinquemia<sup>(115)</sup>. Otras vías de eliminación son la saliva, la leche, el sudor y el semen (100 a 200 ppm.).

En la sangre se encuentra zinc en plasma, suero y en todos los elementos celulares; en el plasma se halla unido a proteínas y a grupos SH de la cisteína y la mayor parte de forma laxa<sup>(122)</sup>; en el suero está unido a la albúmina, globulinas  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$  y a la gammaglobulina. En los hematíes se encuentra en su mayoría unido a la

anhidrasa carbónica<sup>(60,61)</sup>; en los leucocitos forma parte de varios enzimas<sup>(122)</sup>.

Según Holmeier y cols., las concentraciones de zinc en suero y plasma apenas sufren variaciones, siendo los valores normales de 116 y 95  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  respectivamente. El sexo no parece influir en la cantidad de zinc sérico, pero sí se ha demostrado una clara dependencia de la edad, que se correlaciona con el contenido de proteínas en suero según trabajos de Persigehl, así como también hay cambios con la actividad corporal. El zinc sérico disminuye tras la administración oral de glucosa y proteínas. Dawson<sup>(32)</sup> observó la existencia de oscilaciones del ritmo diario en la tasa sérica y plasmática. Por todo ello, la toma de muestra ha de realizarse a la misma hora del día, en ayunas y en reposo. La cinquemia experimenta variaciones con el contenido del metal en la dieta<sup>(8,75)</sup>.

En trabajos realizados por distintos investigadores, se pone de manifiesto la presencia de zinc en diversos órganos como son: próstata, riñón, músculo, cerebro etc. El páncreas muestra un gran intercambio de este elemento<sup>(102,114)</sup>; su papel es importantísimo en la producción y función de la insulina<sup>(50,96,108)</sup>. La mayor parte se encuentra en las células  $\alpha$  y  $\beta$  de los islotes de Langerhans<sup>(88,108)</sup>.

La disminución de zinc en la dieta moviliza los depósitos de este elemento en la piel, pelo y huesos, dando lugar a alteraciones cutáneas y a malformaciones es-

queléticas.

Keilin y Mann<sup>(64)</sup> aislaron y purificaron el primer enzima zinc-dependiente: la anhidrasa carbónica, a partir de lo cual, se han continuado los estudios, pudiendo dividir hoy día, las acciones de este elemento en dos apartados:

- Acción del zinc a través de metaloenzimas zinc-dependientes

- Acción del zinc aparte, por sí solo.

Fujioka y Lieberman<sup>(46)</sup> estudiaron experimentalmente la incorporación de timidina en el hígado de rata zinc-deficiente, demostrando la necesidad de este elemento para la síntesis del DNA. Los análisis de la DNA-polimerasa-I del *Escherichia coli*<sup>(109,116)</sup>, de la DNA-polimerasa del erizo de mar, han revelado la presencia de 1, 1 y 4 átomos gramo de zinc, respectivamente, por mol de enzima. Cuando se elimina el zinc de la molécula de enzima de Kornberg, éste pierde su acción, recuperándola fácilmente, con la adición del metal. Además de estos estudios de la DNA-polimerasa y entre otros, la DNA-polimerasa de los linfocitos humanos estimulados por fitohemaglutininas, se inhibe con la 1-10 ortofenantrolina. Por todo ello, parece concebible que la mayoría de las DNA-polimerasas, son zinc-dependientes; no obstante, en la replicación del DNA, no está bien aclarado por ser un problema muy complejo donde interviene una gran cadena enzimática.

Scrutton y cols., demostraron que la RNA-po-

limerasa-DNA-dependiente del *Escherichia coli*, contiene dos átomos gramo de zinc por mol de enzima.

En general se acepta que el déficit de zinc inhibe la síntesis proteica, pero no se puede asegurar que dicha inhibición no se efectue a nivel de traslación.

Son tambien enzimas zinc-dependientes la fosfoglucomutasa, aldolasa, piruvato-carboxilasa, glutámico-deshidrogenasa entre otros, por lo cual se demuestra que el zinc interviene en el metabolismo glícido y energético.

La relación Zn/Cu encontrada en el suero de arterioscleróticos estudiados por Fernández-Quirós y cols. es superior en éstos que en los controles, confirmándose así la hipótesis de Wester<sup>(128)</sup>, según la cual, el aumento de la proporción Zn/Cu produciría hipercolesterolemia, favoreciendo la aparición de arteriosclerosis.

Los síndromes de deficiencia de zinc en el hombre son:

- Retraso en el desarrollo general y óseo
- Hipogonadismo
- Deficiencia de hierro
- Hepato y esplenomegalia
- Mala respuesta de la hormona del crecimiento a la insulina
- Mala respuesta adenocorticotropa a la corticotropina exógena
- Baja concentración de este elemento en plasma
- Baja concentración en sudor y orina

- Rápida desaparición sanguínea del zinc inyectado
- Atrofia testicular

### 3.- DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es una enfermedad muy antigua, conocida por los chinos e hindúes y mencionada ya en el papiro de Ebers 1500 años a.C.

En el siglo XVII, Thomas Wiliis observó que la orina de los diabéticos era dulce y Dobson comprobó que su dulzor era debido a que contenía azúcar, lo cual dió origen a los primeros regímenes dietéticos.

Más tarde, en 1859, Claude Bernard demostró que la hiperglucemia era el signo fundamental de la enfermedad. Banting y Best descubrieron que el extracto pancreático denominado como Insulina por MacLeod, era capaz de hacer desaparecer los trastornos de la diabetes mellitus.

Los últimos treinta años han sido ricos en el estudio de la diabetes mellitus, mediante la provocación en animales experimentales de dicha alteración, y debido a los avances en la bioquímica, terapéutica y analítica.

Pero a pesar de todos estos avances y de la introducción de las sulfonilureas e insulinas retardadas, queda mucho por conocer de esta enfermedad ya que aún se desconoce la etiología de la inmensa mayoría de los casos de diabetes mellitus.

Se caracteriza por una deficiencia absoluta

o relativa de la insulina como causa esencial, aunque en algunos casos se relaciona con diversos procesos patológicos como la enfermedad de Cushing, acromegalia, pancreatometomía etc. La deficiencia de insulina, lleva consigo trastornos metabólicos de todos los principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas), manifestándose con hiperglucemia, glucosuria, hipermetabolismo proteico, hiperlipidemia, cetosis y acidosis y una serie de complicaciones vasculares muy llamativas, a nivel renal (glomerulopatía) y ocular (retinopatía).

La diabetes mellitus es una enfermedad universal y cuya incidencia en la población es aproximadamente de un 1 a un 3 %. En España, recientes estudios de Rodríguez Miñón y cols.<sup>(100)</sup>, encuentran una incidencia de un 5,2 % si usan el criterio de la glucosuria positiva y del 7,9% si siguen el criterio de la glucemia postprandial (superior al 1,26 g. %). La mayor incidencia en los indios pimas<sup>(6)</sup>, se atribuye a su alimentación, obesidad y elevada consanguinidad.

Se ha demostrado la gran influencia de la edad, comprobándose que el 80 % de los diabéticos tienen una edad superior a los 45 años y solo el 4 % son menores de 15 años, según estudios realizados en Estados Unidos. Existe un ligero predominio en el número de mujeres por encima de los 40 años; sin embargo, Freedman encuentra en Japón, preponderancia de hombres.

La alimentación influye bastante, encontrán-



dose que los obesos tienen una gran predisposición para esta enfermedad, así como una alimentación rica en hidratos de carbono y consumo alto de azúcar, favorecen la aparición de la diabetes mellitus. De esta forma se puede explicar la mayor incidencia en las ciudades y su mejoría durante los periodos de hambre. West y Kalbfleisch en estudios realizados, han encontrado una relación constante entre esta enfermedad y el exceso de adiposidad.

El stress y la falta de ejercicio físico, tienen menor importancia.

El factor hereditario<sup>(21)</sup>, tiene un gran interés ya que en estos casos, la incidencia se eleva dos o tres veces sobre lo normal.

La insulina es un polipéptido constituido por dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuros. La insulina utilizada en terapéutica, se obtiene por extracción del páncreas de animales (principalmente de cerdo y vaca), con ácido-etanol y posterior precipitación con éter-etanol, generalmente. De esta forma, se pierde el zinc y para cristalizarla es necesaria la adición de este elemento o cadmio, níquel o cobalto.

La insulina soluble o libre intracitoplasmática, proviene de la ruptura de las microvesículas. El zinc se encuentra en los gránulos  $\beta$ , en su pared. Este oligoelemento forma un complejo con la insulina, disminuyendo la solubilidad de los gránulos; cuando su unión disminuye, aumenta la solubilidad de la insulina y su secreción.

La insulinemia aumenta por la ingestión de monosacáridos, aminoácidos (arginina, leucina etc.), lípidos (triglicéridos).

El papel de los iones es importante en la secreción de la insulina y en la acción de los antidiabéticos orales. Así la tolbutamida aumenta su acción en presencia de iones calcio<sup>(25,26,69)</sup>; otros iones importantes son el potasio, magnesio y sodio.

La concentración de insulina en plasma, determinada por radioinmunoanálisis en ayunas, es de 10 a 25  $\mu$ U por ml.<sup>(131)</sup>. Concentraciones parecidas existen en el recién nacido<sup>(117)</sup>, pero aumentan con la edad, como si para mantener los niveles normales de glucemia, se necesitara mayor concentración de insulina en plasma<sup>(29)</sup>. La insulina tiene una vida media muy corta, de menos de 15 minutos.

Existen agentes considerados como diabetógenos por combinarse con el zinc de los islotes y alterar posteriormente, las células  $\beta$ ; así ocurre con el etofán, el benzimidazol, el ácido entranílico y el ácido quinaldínico.

En la diabetes juvenil es corriente encontrar una deficiencia de insulina.

La elevación del zinc en la orina de los diabéticos<sup>(91)</sup>, podría ser la expresión de una lesión celular o de la falta de su utilización en las células  $\beta$  lesionadas. Pero esta hipercinuria no es específica de

estos enfermos ya que también se presenta en la cirrosis hepática<sup>(11)</sup>.

La más reciente clasificación de la diabetes mellitus<sup>(133)</sup>, la divide en:

1º Tipo I o Insulín-dependiente (IDDM)

2º Tipo II o No insulín-dependiente (NIDDM), que a su vez puede ser

- Obesos no insulín-dependiente

- No obesos no insulín-dependiente

3º Otros tipos: en ellos la diabetes puede ser consecuencia de otras alteraciones: anormalidades en los receptores insulínicos, enfermedades pancreáticas, síndromes genéticos etc.

Otros autores, la dividen en juvenil (mejor denominada como inestable) y del adulto (mejor estable). Entre ellas existen claras diferencias, así como en el comportamiento de la insulina en plasma, lo que hace que muchos autores las consideren diferentes en su etiopatogenia. (Cuadro I).

Cornbleth y Schwartz en 1967, descubrieron un raro síndrome en niños menores de seis semanas: diabetes mellitus transitoria de la infancia y se caracteriza por una disminución de peso intensa con deshidratación. Se encuentra además una gran glucosuria y glucemia que oscila entre 250 y 800 mg. por 100 ml. Mejoran extraordinariamente con la administración de insulina en dosis de 4 a 8 unidades.

CUADRO I

<u>DIABETES JUVENIL</u>		<u>DIABETES DEL ADULTO</u>
Antecedentes	Frecuentes	Menos frecuentes
Frecuencia	Menos del 10 %	Más del 75 %
Edad de aparición	Menor de 15 años	Habitualmente más de 40
Forma de presentación	Brusca: frecuente cetoaci- dosis de comienzo	Gradual
Síntomas clásicos	Presentes	A veces asintomática
Nutrición	Normal o disminuida	Sobre peso habitual
Estabilidad	Ausente	Habitual
Control	Difícil	Fácil
Cetoacidosis	Frecuente	Raro, salvo complicación
Necesidad de insulina	Casi siempre	Menos del 25 %
Control con A. O.	Rara vez	Más del 50 %
Control con dieta	Nunca	Frecuente
Manifestaciones crónicas	Más del 90 % a los 20 años	Menos frecuentes y de- sarrollo más lento

Es un hecho clínico, que durante el embarazo son más frecuentes las apariciones de curvas de glucemia patológicas. Por medio de radioinmunoanálisis, Spellacy y Goetz<sup>(113)</sup>, encuentran altos niveles de insulinemia en ayunas y después de una sobrecarga intravenosa de 25 g. de glucosa, en el último mes de embarazo de mujeres normales. Según Spellacy<sup>(112)</sup>, se puede decir que la hiperinsulinemia del embarazo, se debe a un efecto combinado de la insulina placentaria, el HPL (lactógeno placentario de Higeshi) y la mayor secreción de estrógenos, progesterona y cortisol.

Los síntomas más frecuentes en la diabetes son: poliuria, polidipsia, astenia, adelgazamiento, polifagia y prurito y además, aunque con menos frecuencia, se presentan anorexia, infecciones cutáneas repetidas, cefaleas y retrasos en la cicatrización de las heridas (sobre todo en los diabéticos abandonados y de larga duración). La poliuria suele ser mayor a dos litros en un diabético aún no compensado.

Con la diabetes, pueden presentarse complicaciones como son:

A) Microangiopatía diabética: La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono puede estar influida por diversos factores:

a) Aumento de glicoproteínas y mucopolisacáridos plasmáticos (estudios de Lazarow y Speidel en 1964, Heat, Patterson y Hart en 1967, Winzler, Spiro en 1967, Winegrand

y Burden en 1966 y Shaw y Butler<sup>(106)</sup>).

b) Elevación de lípidos plasmáticos (experiencias de Kimmelstiel y Wilson en 1936<sup>(65)</sup>, Renard y Dhermy en 1950 y Pope en 1960).

c) Diversos estudios presumen una acción de la hormona del crecimiento STH de la hipófisis en la producción de la microangiopatía, por su efecto sobre el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos de los diabéticos. El aumento de la oxidación de ácidos grasos, produce un incremento en los niveles de citrato inhibiendo la acción de la fosfofructoquinasa que controla la glicolisis; de esta forma se origina un aumento de fructosa 6 fosfato y más tarde de glucosa que ha de metabolizarse por distinta vía, dando lugar a un aumento de sorbitol<sup>(5)</sup>. (Cuadro II).

A pesar de estos y otros estudios, aún no está clara la influencia de la STH en las microangiopatías.

B) Lesiones cardiovasculares: Es la causa más frecuente de la muerte de los diabéticos. Durante el proceso de la diabetes, se origina hiperlipemia y una hipercolesterolemia que faciliten la aparición de estas enfermedades.

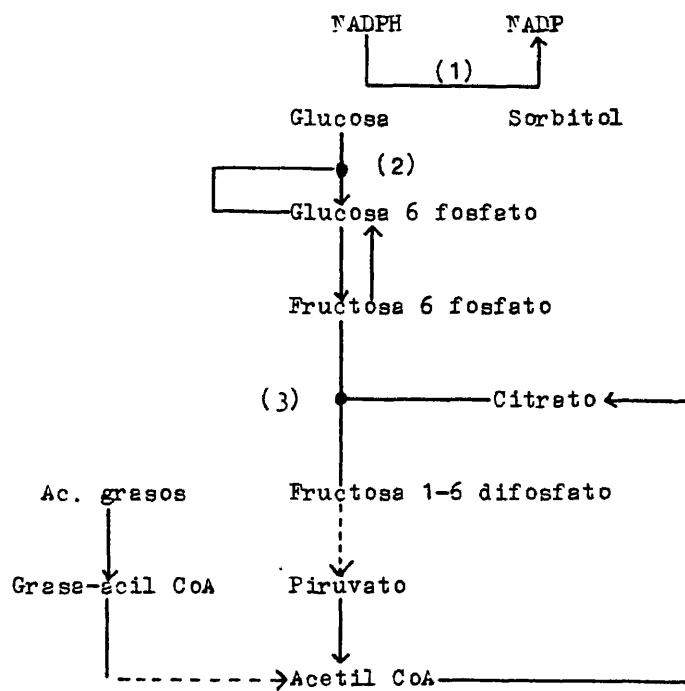
C) Lesiones renales: como la glomeruloesclerosis.

D) Lesiones oculares como la retinopatía diabética.

E) Lesiones del sistema nervioso.

F) Lesiones dérmicas.

Desde muy antiguo, se sabe que las medidas dietéticas son útiles para el tratamiento de la diabetes:

CUADRO II

(1) Aldolasa reductasa

(2) Hexoquinasa

(3) Fosfofructoquinasa

— Vía metabólica

----- Vía metabólica abreviada

—●— Lugar de inhibición

así los egipcios y los griegos daban ya, algunos consejos sobre este aspecto. En el siglo pasado la dieta era el único tratamiento posible y de esta forma aparecieron diversos tipos de dieta como: la de Bouchardat, pobre en hidratos de carbono; la de Allen, de restricción calórica; la de Von Noorden, de avena; la de Petren, hipergrasa; la de Adlersberg y Porges, hiperproteica etc.

En 1920-21, con el descubrimiento de Paulesco de la insulina, se establece un método más eficaz para el tratamiento de esta enfermedad.

Más tarde, en 1940-41, con Jambon y Loubatieres, aparecen los hipoglucemiantes derivados de las sulfonilureas y en 1957, Ungar, Sterne etc., descubren las biguanidas con esta misma acción.

Pero a pesar de estos tres tratamientos, hay que vigilar en el paciente la lipidemia y colesterolemia, valorar el aporte vitamínico, el ejercicio físico, régimen de vida, higiene personal, factores psicológicos etc. que no deben olvidarse.

Todos los diabetólogos son conscientes de que la dieta no se puede descuidar en el tratamiento de compensación y hasta los más escépticos en este asunto como Albrink y Davidson<sup>(1)</sup>, reconocen que hay que ocuparse del aporte calórico. Por tanto, si el diabético es obeso, la dieta ha de ser hipocalórica; si es delgado, será hipercalórica y si su peso es normal, ésta deberá ser la que fisiológicamente necesite según su edad, sexo, actividad física



etc. Si son niños, hay que procurarles una dieta que no impida su normal crecimiento.

Los hidratos de carbono deben estar comprendidos en la dieta entre 150 y 300 g. El aporte calórico pues, dependerá de cada persona; edad, peso, sexo, actividad, temperatura ambiental etc. Las recomendaciones a este respecto del National Research Council de los E.U. en 1969, puede verse en el Cuadro III.

El peso teórico de una persona, se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Talla en cm.} - 150 = A; \quad A \cdot 0,75 = B$$

$$B + 50 = C \text{ Kg.}$$

comparando el peso teórico con el real, podremos saber si éste es excesivo, normal o deficiente y con arreglo a ello, se hará el régimen.

Del total de calorías, el 40-45 % deben proceder de hidratos de carbono, del 25-30 % de proteínas y un 25-35 % de grasas.

Dentro del aporte hidrocarbonado indispensable, debe darse preferencia a los polisacáridos de absorción y metabolismo lento. Hoy día se sabe que la fructosa no mejora la liberación de glucosa en el hígado (Moorhouse) y que por el contrario facilita la formación de ácidos grasos, elevando así la lipemia (Zakim 1969).

Diversos autores han estudiado la conveniencia de la inclusión de distintos azúcares en la dieta de los diabéticos<sup>(12,17,111)</sup> (Figura 1).

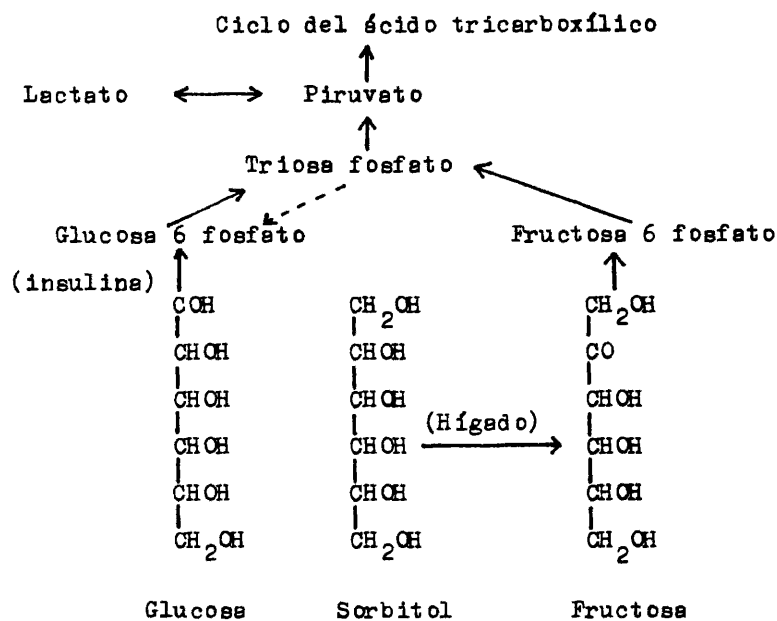
CUADRO III

		Peso en Kg.					
Edad		50	60	70	80	90	100
Varones	25	2.200	2.500	2.800	3.100	3.400	3.600
	45	2.200	2.300	2.600	2.900	3.200	3.400
	65	1.900	2.150	2.400	2.650	2.900	3.100
		40	50	60	70	80	
Hembras	25	1.550	1.800	2.050	2.300	2.550	
	45	1.400	1.650	1.900	2.150	2.400	
	65	1.300	1.500	1.700	1.900	2.100	
Niños							
1 - 3 años				1.250			
4 - 6 "				1.600			
7 - 9 "				2.200			
		Varones	Hembras				
10 - 12 años		2.500	2.250				
13 - 14 "		2.700	2.300				
15 - 18 "		3.000	2.400				
19 - 22 "		2.800	2.000				

La glucosa requiere la presencia de insulina para poder atravesar la membrana, mientras que la fructosa y el sorbitol (tras su conversión en fructosa en el hígado), la requieren después de atravesarla. No obstante, en los casos de deficiencia insulínica, las triosas pueden

convertirse en glucosa en el hígado.

FIGURA 1



El aporte proteico debe ser de 0,9 a 1 g. por Kg. de peso.

Trabajos de Lerer (1966) y de Turpeinen en 1968, han demostrado que una dieta rica en ácidos grasos poliinsaturados disminuyen la colesterolemia y por tanto la frecuencia de ateroscleróticas. No obstante, la dieta no debe ser muy rígida ya que según otros autores<sup>(86)</sup>, pueden originar efectos colaterales serios (¿neoplasias?), aunque no comparten esta opinión Ederer y Lerer<sup>(37)</sup>.

En cuanto al aporte vitamínico y mineral, debe ser superior al normal, sobre todo en los casos en los que se presente poliuria. Por ello es aconsejable añadir a la dieta un complejo vitamínico-mineral, especialmente si ésta es hipocalórica.

Los derivados sulfonamídicos actúan estimulando las células  $\beta$  para que liberen la insulina que contienen. Su acción antilipolítica la ejercen por medio de dicha hormona<sup>(76)</sup>. Sin embargo las biguanidas actúan potenciando la acción de la insulina y son muy útiles en tratamientos conjuntos con los hipoglucemiantes citados anteriormente.

La insulinoterapia ha de ir inexcusablemente acompañada de un régimen bien controlado que:

- le proporcione un aporte suficiente de hidratos de carbono.
- lleve al paciente a su peso teórico (que engorde o adelgaze).
- le permita dosificar la insulina en base a ese aporte hidrocarbonado.

Existen diversos tipos de insulina:

a) Normal: es una solución de insulina con 0,0016 mg. de zinc por 100 unidades, que es rápidamente absorbida y metabolizada.

b) Insulina protamina zinc (PZI): obtenida por Hagedorn, cede lentamente la insulina y lleva 0,2 mg. de zinc por 100 unidades, exceso de protamina y buffer fosfa-

to.

c) Insulina neutra-protamina de Hagedorn (NPH): Hagedorn y cols. lograron esta combinación con objeto de acelerar el comienzo de la acción insulínica, controlando el contenido de zinc (0,02 a 0,04 mg.) y el de protamina (0,5 mg.).

d) Tipo lente: fué preparada por Hallas-Moller y cols. en 1951; no contiene buffer fosfato sino acetato y eleva el zinc a 0,25 mg. por 100 unidades.

Por su acción pueden ser:

- acción rápida y corta: insulina normal
- " intermedia: globina, NPH, lente
- " tardía y prolongada: PZI y ultralente.

El tratamiento de un diabético es esencial, ya que según muchos autores, cuanto mejor tratado esté, menos complicaciones vasculares tiene<sup>(14,67)</sup>.

#### 4.- OLIGOELEMENTOS Y DIABETES MELLITUS =====

A pesar del gran número de estudios realizados en este siglo sobre ambos temas por separado, las investigaciones llevadas a cabo en conjunto, no han dado resultados unánimes.

El oligoelemento más estudiado en relación con la diabetes mellitus, es el zinc, quizá debido al primordial papel que este metal juega en la acción de la insu-

lina, hormona que regula el metabolismo glucídico.

Ya Scott<sup>(107)</sup> puso de manifiesto que el páncreas de los diabéticos contiene un 50 % menos de zinc y un 25 % menos de insulina que el páncreas de personas normales, cosa que Eissenbrand<sup>(39)</sup>, no pudo comprobar.

Según Genes<sup>(48)</sup>, el bajo contenido de oligoelementos en sangre de pacientes diabéticos, está ligado a los disturbios metabólicos de prótidos, glúcidos y ácidos grasos.

Autores como Davies<sup>(31)</sup>, Buczkowsky<sup>(13)</sup>, Pidduck<sup>(90)</sup>, Comstan<sup>(20)</sup> y Fernández Quirós y cols.<sup>(43)</sup>, encuentran en sus investigaciones aumentos significativos de zinc en el suero de los diabéticos. Martín Mateo y cols.<sup>(77)</sup>, encuentran además, diferencias entre los dos sexos, por primera vez.

Lisun-Lobanova<sup>(73)</sup> señaló que las concentraciones de manganeso, cobre y zinc en sangre de los pacientes diabéticos, depende de la duración de la enfermedad. Sin embargo Berenshtein<sup>(7)</sup> sostiene que los niveles de cobre y manganeso disminuyen en la diabetes mellitus; incluso que la reducción del cobre depende de la gravedad del mal.

En general se acepta que en los diabéticos se produce un aumento de la cincuria<sup>(24)</sup>. Se desconoce el mecanismo por el cual se origina dicha hipercincuria, si bien edad, peso y proteinuria, se ha comprobado que no influyen; en cambio se ha constatado que guarda relación con la gravedad de la diabetes<sup>(80)</sup>. Pidduck y cols.<sup>(90)</sup> en es-

tudios realizados, no encuentran relación entre la hipercincuria y la hipercinquemia del diabético y los valores de glucemia basal, al igual que Martín Mateo<sup>(77)</sup>. En cambio Slominska-Petelenz<sup>(110)</sup>, sí pudo relacionar los valores de glucemia basal con la cincuria de 24 horas.

Vallee<sup>(124)</sup> sugirió que la hipercincuria del diabético puede estar relacionada con la producción anormal de enzimas o de los complejos zinc-metal proteínas.

Según Culebras Poza<sup>(24)</sup>, existe un claro aumento de la excreción urinaria de cobre y del hierro.

En últimos y recientes estudios se intenta relacionar la diabetes con el cromo, pero aún no se puede decir nada en concreto porque sigue pendiente de estudios.

## 5.- OBESIDAD =====

La obesidad es una enfermedad consistente en un aumento patológico de la grasa del organismo, lo que origina un peso superior al normal, una disminución de la capacidad corporal y diversas alteraciones clínicas y metabólicas.

No siempre resulta fácil fijar el límite entre un estado de sobre-peso con abundante panículo adiposo y el patológico, que constituyen la obesidad. La gordura o sobre-peso, suele ceder fácilmente sometiendo al individuo

a un régimen dietético y al efectuar ejercicio físico; sin embargo, la obesidad no cede tan rápidamente.

Se considera obesa aquella persona cuyo peso es superior en un 15 % al que debería tener según su estatura, que muestra signos clínicos de importancia para con su peso y que presenta pliegues cutáneos que contienen grasa acumulada.

Existen tablas en las que se relaciona el peso de la persona con su edad, sexo, estatura, raza y estructura de su esqueleto. Según Noorden, el peso normal se encuentra comprendido entre las cifras que se obtienen multiplicando la talla en cm. por 430 (límite inferior) y por 480 (límite superior). Se considera peso normal para un adulto, los cm. que exceden de 100 de su talla, según Broca.

Hoy día es una enfermedad con gran incidencia en la población; se calcula que en Estados Unidos, la padecen un 20 % de las personas. En España, no es raro encontrar pesos superiores a los 100 Kg. entre los vascos, navarros, valencianos y catalanes, mientras que en Andalucía, Extremadura y Castilla, son menos frecuentes.

La obesidad lleva consigo una serie de predisposiciones y peligros para quienes la padecen. Los obesos abandonados, terminan siendo cardiópatas, presentan cefalalgias nucales casi siempre emotivas e insomnio psicogénico. Presentan una resistencia notablemente disminuida frente a las enfermedades infecciosas, acusan una



gran predisposición a las bronquitis, enfisemas, hipertensión, arteriosclerosis, nefropatías, gota y diabetes (disminuye su tolerancia a la glucosa y la aumenta frente a la insulina). Se ha comprobado que la vida media del obeso se reduce en cinco años de la vida media de un individuo no obeso.

En cuanto a la etiopatogenia, la obesidad puede dividirse en sintomática y constitucional. (Cuadro IV).

La más frecuente es la obesidad exógena o por sobrealimentación. Se dice que el 85 % de los obesos son de este tipo, existiendo un balance positivo calórico, ya que se consume menos de lo que se ingiere; a veces se acompaña de sedentarismo. Por esta razón, a este tipo de obesidad se le considera como enfermedad del bienestar, ya que la suelen padecer personas de posición acomodada, que hacen poco ejercicio físico y con edades comprendidas entre los 40 y 65 años, sin distinción de sexos. Es pues, junto a la diabetes, otra de las enfermedades llamadas de la civilización actual.

En los análisis del metabolismo de los obesos por sobrealimentación, se demuestra que el metabolismo basal es normal, pero existe un aporte calórico diario superior al necesitado; dicho aporte proviene en su mayoría, del consumo excesivo de grasa e hidratos de carbono.

Por el contrario, los análisis del agua corporal, han demostrado que un obeso tiene mayor cantidad de

CUADRO IV

Obesidad sintomática o Deuteropática	Endógenas	- Obesidad hipofiso-suprarrenal tipo Cushing (por exceso de ACTH o cortisol con formación de grasa y glucógeno a partir de las proteínas).
	endocrinas	- Obesidad diencéfalo-hipofisaria tipo Fröhlich (fallos de los centros hipotalámicos).
		- Obesidad climatérica (de génesis endocrina compleja).
		- Obesidad tireógena
	Endógenas hipotalámicas	- Alteraciones del hipotálamo anterior (encefalitis, tumores).
	Exógenas	- Obesidad por sobrealimentación - Obesidad por sedentarismo

Obesidad Constitucional o idiopática

agua cuanto menor grasa contiene, ya que ésta desplaza a la anterior; esto podría explicar la gran sed que experimentan los obesos.

Hay que destacar que una vez alcanzado un cierto grado de obesidad, basta un exceso diario muy pequeño de calorías para mantener e incluso aumentar esta obesidad.

El alcohol, sobre todo la cerveza, favorece la aparición de obesidad, por la cantidad de alcohol (1 g. de alcohol equivalen a 7 calorías) y por contar con hidratos de carbono en cantidades no menospreciables; por otro lado, el alcohol favorece la pereza, factor también influyente.

El tabaco frena el apetito y la ansiedad; por esta razón provoca en sus adictos, al dejar de fumar, un gran apetito que junto a la inquietud por falta de tóxico, les hace comer más, pudiendo engordar de 5 a 10 Kg. en un año.

La obesidad de este tipo se localiza en el hombre en el tronco, permaneciendo relativamente normales las extremidades; sin embargo, en la mujer se manifiesta en las mamas, nalgas, brazos e incluso muslos.

La obesidad endógena por trastornos endocrinos, se observa en las enfermedades con exceso o defecto del funcionamiento de las glándulas productoras de hormonas. Entre ellas podemos citar: la obesidad tireógena, producida como consecuencia de la disminución de la acti-

vidad tiroidea; la obesidad hipófiso-suprarrenal (síndrome de Cushing); la que se presenta en la mujer por extirpación de los ovarios, y en muchas, durante la menopausia (obesidad disgenital de tipo inferior); la obesidad del síndrome de Stein-Leventhal y la de los eunucos.

La obesidad hipotalámica o cerebral, se conoce también como neurológica. En la regulación del apetito influyen dos factores relacionados entre sí por las áreas hipotalámicas anteriores:

a) el llamado glucostático depende de las variaciones de glucemia que serán registradas por el área ventromedial del hipotálamo que actuaría como glucorreceptor.

b) el otro factor, son las contracciones gástricas.

Experimentos con animales demuestran el papel del hipotálamo en la obesidad: así, si se destruye el área ventromedial de ambos lados, desarrollan obesidad, mientras que si se lesionan las áreas laterales, se origina delgadez (se cree que este área alberga el centro trófico estimulante de la ingesta).

Por último, la obesidad constitucional o idiopática se debe principalmente a factores fenotípicos heredados, influenciados por un exceso de alimentación y por la poltronería.

La disposición endógena que tienen estas personas, se hace patente hacia los 35 años. Se ha comprobado que la obesidad de las mujeres y hombres casados, es cuatro veces mayor que en los solteros de igual sexo y edad;

esto se debe en parte a que la vida sexual activa, despierta mayor apetito, a los guisos y dulces caseros y además la mujer durante la *gravidez* y tras los partos, come más.

En la práctica clínica, los casos más frecuentes de esta enfermedad, son los mixtos y no los puros.

La terapéutica principal de la obesidad es la dieta. En esta enfermedad, el factor psicológico del paciente es muy importante ya que existen un gran número de obesos, resignados con su situación y que no ponen nada de su parte para mejorar su estado.

La norma fundamental en las curas de adelgazamiento, es la gradual disminución de la ingestión de alimentos sobre todo de hidratos de carbono y grasas. Al mismo tiempo se intenta un aumento del ejercicio físico, si su aparato cardiovascular lo permite. Dichas curas no deben llevarse a cabo sin vigilancia médica, ya que a veces los pacientes sufren alteraciones circulatorias (hipotensión, desmayos etc.) y cuando menos, su estado anímico se resiente considerablemente.

Antiguamente las dietas eran muy rigurosas y monótonas; entre ellas destacaremos: la cura de Banting (a base de carne), la de Abstein (régimen de albúmina y grasa), las de Oertel y Schweninger (consistente en la máxima reducción posible de líquidos). Hoy día son más variadas, aunque siempre no muy abundantes en grasas e hidratos de carbono.

Otro tratamiento es la fisioterapia consis-

tente en un aumento de ejercicio físico, unido a baños frescos (a menos de 35°C). Los baños calientes no son recomendables por el esfuerzo que supone para el aparato circulatorio y además no son tan eficaces como se suele creer.

En los casos de obesidad endógena, hay que recurrir a la administración de ciertos medicamentos, siempre usados bajo vigilancia médica.

#### 6.- OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS =====

Es frecuente la asociación de estos conceptos, especulándose sobre si la obesidad predispone a la diabetes. Con frecuencia se encuentra alterada la curva de glucemia en el obeso, normalizándose al adelgazar.

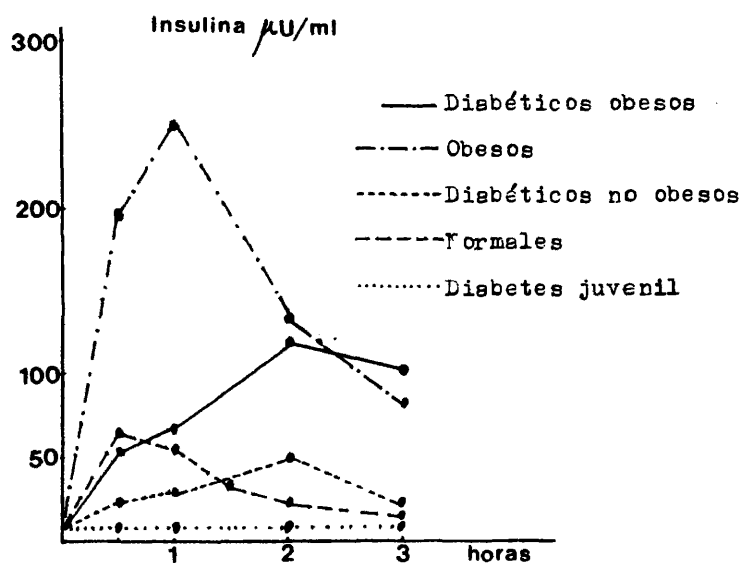
Por otra parte, los diabéticos adultos tienden a engordar y solo compensando la diabetes, se detiene esta tendencia. Si además se les adelgaza, disminuyen sus necesidades de insulina o antidiabético oral, pero no normaliza totalmente su curva, es decir, como si la intolerancia hidrocarbonada fuera lo primero y como consecuencia la obesidad.

Cuando la obesidad se está gestando, es lógico pensar que aumente la demanda de insulina para la lipogénesis, pero cuando está estabilizada ¿por qué continúa un hiperinsulinismo?. La obesidad se caracteriza

por un aumento del número de células adiposas constitucionales<sup>(56)</sup> junto a un aumento del tamaño del adipocito, siendo precisamente esta mayor masa, la que ocasiona el aumento de resistencia a la acción de la insulina. Dicho aumento de la resistencia periférica condiciona la hiperinsulinemia reactiva, independiente del nivel de glucemia. Así se explica por qué los obesos diabéticos, tienen menos reserva insulínica que los que aún no se han convertido en diabéticos<sup>(63)</sup>.

La respuesta insulínica es diferente en los obesos no diabéticos (mayor) que en los obesos diabéticos, según estudios experimentales de Yalow y cols. (132). (Gráfica I)

GRAFICA I<sup>(66)</sup>

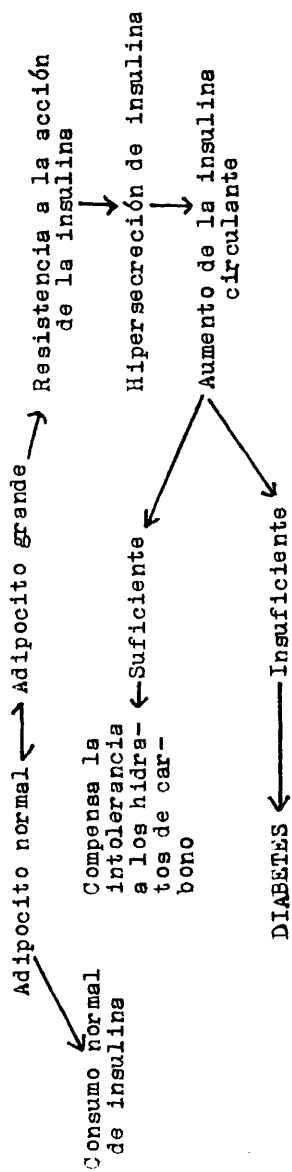


En resumen, la obesidad por sí sola es diabética<sup>(103)</sup> especialmente si es más hipertrófica (adipocitos grandes) que hiperplásica (aumento del número de adipocitos)<sup>(9)</sup>. (Cuadro V).

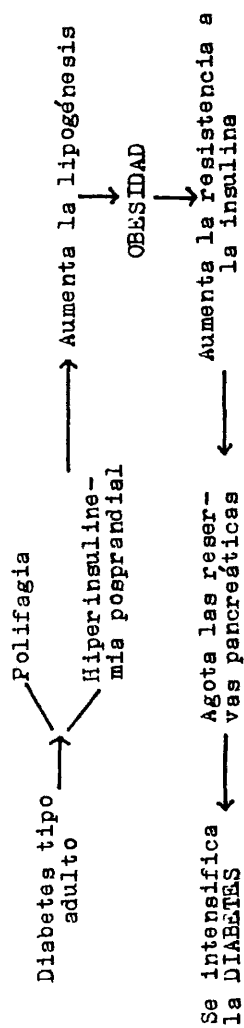


CUADRO V

## 1) OBESIDAD → DIABETES



## 2) DIABETES → OBESIDAD



43

II PARTE EXPERIMENTAL  
=====

## 7.- INTRODUCCION GENERAL

=====

Nuestro trabajo ha consistido en la determinación de los niveles séricos y urinarios de hierro, cobre y zinc en pacientes diabéticos y obesos, debido a que estas dos enfermedades están íntimamente relacionadas desde el punto de vista metabólico.

Se ha estudiado un colectivo de 100 personas, divididos en cinco grupos. Los diabéticos en función del tipo de tratamiento a que han sido sometidos, se han subdividido a su vez en tres grupos: los tratados exclusivamente con dieta, con antidiabéticos orales y los insulín-dependientes.

El cuarto grupo lo componen los obesos y por último, el grupo denominado "control", es el constituido por personas con función hepática y renal normales y metabólicamente sanos.

Además de los niveles séricos y urinarios de estos tres oligoelementos, se han analizado los distintos tipos de dieta a que han sido sometidos, con el fin de comprobar la posible influencia del factor ingesta de estos metales, en los resultados obtenidos.

Con el mismo propósito, se han analizado los medicamentos que según los casos, han sido administrados.

Otros análisis llevados a cabo, han sido los

correspondientes al agua, por ser fundamental en la vida del hombre y además formar parte de la dieta hídrica.

## 8.- MATERIAL =====

### 8.1.- MATERIAL OBJETO DE ESTUDIO

El material utilizado para el desarrollo de esta tesis, ha sido muy diverso pues como ya se ha indicado, se han utilizado:

- a) fluidos fisiológicos (suero y orina)
- b) alimentos (sólidos y líquidos) y
- c) medicamentos bajo distintas formas farmacéuticas (comprimidos, jarabes e inyectables).

El hecho de disponer de una parte, de escasas cantidades de muestras (caso del suero fundamentalmente) y de tratar de analizar, de otra, substancias que se encuentren en mínimas cantidades en todos los casos, ha motivado una mayor complejidad para este trabajo, ya que por un lado hemos debido utilizar un método muy sensible y preciso para poder detectar estas concentraciones y por otro, dada la escasa cantidad de muestra antes indicada, hemos requerido del empleo de diversos métodos de preparación previos al análisis.

Pasemos a explicar brevemente el por qué de la clasificación realizada para nuestro colectivo de pacientes.

Los diabéticos han sido diagnosticados como tales por el equipo médico correspondiente en función de los resultados obtenidos de la glucemia basal y de las consiguientes curvas de glucemia. Su tratamiento se ha llevado a cabo según la gravedad del mal, edad, duración de la enfermedad etc. Así por ejemplo los diabéticos considerados como juveniles, se les ha implantado un tratamiento a base de insulina, dado que su enfermedad es consecuencia de la deficiencia de esta hormona.

A los demás pacientes, se les ha tratado según el grado de afectación y evolución de la enfermedad. Por estas razones, unos pacientes han sido tratados exclusivamente con dieta, otros con antidiabéticos orales y otros finalmente con terapia insulínica.

Independientemente de lo anteriormente expuesto, todos han sido sometidos a un régimen dietético. De hecho, la dieta es considerada desde la antigüedad como una forma de tratamiento y hoy en día es seguida por muchos autores<sup>(1,27,85)</sup>.

Además, la administración de cantidades adecuadas de glúcidos, controla por un lado, el peso del enfermo y de otro permite utilizar los medicamentos en dosis terapéuticas que impidan la posible presencia de alteraciones cardiovasculares.

Las dietas en cada caso, se han administrado en función del peso del paciente, edad, sexo, actividad física, glucemia y medio ambiente entre otros factores.

## 8.2.- PACIENTES DIABETICOS

8.2.1.- Tratados exclusivamente con dieta

8.2.2.- Tratados con antidiabéticos orales

8.2.3.- Insulín dependientes

## 8.3.- ENFERMOS OBESOS

## 8.4.- CONTROLES O NORMALES

### 8.2.1.- Pacientes diabéticos tratados exclusivamente con dieta

Componen este grupo veinte enfermos (14 mujeres y 6 varones). Su tratamiento ha consistido exclusivamente en un régimen dietético, de acuerdo con su edad, actividad física etc. (Tabla I)

### 8.2.2.- Pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales

Los enfermos de este grupo, también en número de veinte (13 mujeres y 7 varones), fueron tratados con antidiabéticos orales y además sometidos a un régimen dietético. (Tabla II)

### 8.2.3.- Pacientes tratados con insulina

Los veinte enfermos de este grupo (13 mujeres y 7 varones), necesitaron un tratamiento insulino terapéutico para poder compensar su glucemia; esta terapia se acompañó de control dietético como en los casos ante-

TABLA I.- DIABETICOS TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON DIETA

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Diagnos- tico	Gluce- mia	Trata- miento	Calo- rias	CHO	Prot.	Grasa	Diu- resis
1	C.B.S.	50	H	D.	180	Dieta	1.000	100	80	30	1.500
2	T.D.D.	42	H	D.	175	"	800	70	77	23	2.350
3	R.F.M.	55	H	D.	280	"	800	70	77	23	3.750
4	J.L.R.	58	V	D.	260	"	1.000	100	80	30	1.158
5	G.B.S.	60	V	D.	198	"	2.700	225	180	104	1.400
6	V.H.B.	16	H	D.	120	"	2.300	220	111	100	1.100
7	A.M.N.	38	H	D.	120	"	800	70	77	23	990
8	N.L.H.	59	H	D.	226	"	1.600	180	84	52	2.050
9	R.C.G.	45	H	D.	140	"	800	70	77	23	1.900
10	B.F.G.	58	H	D.	140	"	800	70	77	23	1.800
11	G.M.G.	32	H	D.	165	"	800	70	77	23	750
12	C.J.R.	64	H	D.	140	"	800	70	77	23	1.350
13	L.P.C.	39	V	D.	240	"	1.500	180	75	66	1.850
14	P.G.C.	50	H	D.	190	"	800	70	77	23	1.410
15	L.D.O.	49	H	D.	195	"	1.000	106	60	38	1.515
16	F.G.S.	41	V	D.	260	"	800	70	77	23	1.500
17	U.Q.P.	51	V	D.	170	"	800	70	77	23	1.600
18	E.M.F.	43	H	D.	160	"	800	70	77	23	1.050
19	J.G.T.	73	H	D.	100	"	1.000	100	80	30	800
20	M.G.R.	52	V	D.	160	"	800	70	77	23	1.550

TABLA II.- DIABETICOS TRATADOS CON ANTIDIABETICOS ORALES

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Glucose- mia	Medica- mento	Dosis	Calo- rias	CHO	Prot.	Grass	Diure- sis
21	F.A.S.	54	H	140	E	1-0-0	800	70	77	23	1.500
22	C.R.F.	47	H	280	E	1-1-0	1.200	100	90	30	1.300
23	A.M.G.	55	V	100	D	1-0-0	1.000	120	80	74	1.500
24	S.C.R.	47	H	150	D	1-1-1	800	70	77	23	1.100
25	I.F.C.	39	H	200	D	1-0-0	500	80	64	12	725
26	C.M.R.	56	H	120	E	1-0-1	1.200	82	82	48,8	2.000
27	J.L.T.	50	V	130	D	1-1-0	1.870	150	90	80	2.500
28	P.A.M.	76	H	140	E	1-0-0	800	70	77	23	1.450
29	A.S.G.	19	V	200	Db	1-1-0	1.500	150	87	62	1.800
30	A.G.M.	60	H	150	E	1-0-0	800	70	77	23	800
31	E.G.C.	72	H	160	E	1-0-0	1.000	106	60	38	795
32	J.L.J.	58	V	260	D	1-0-0	1.500	150	75	76	1.158
33	M.O.A.	63	H	210	D	1-1-0	1.870	150	90	80	1.400
34	A.S.R.	50	H	120	E	1-1-0	2.000	200	100	90	1.850
35	J.O.M.	68	H	240	S	1-0-0	800	70	77	23	1.150
36	M.C.R.	70	V	160	E	1-1-0	800	70	77	23	800
37	I.G.M.	67	V	180	D	3-0-0	1.500	150	75	66	1.150
38	J.R.S.	71	V	150	D	1-1-0	1.200	100	90	30	2.000
39	A.E.G.	74	H	170	D	1-1-0	1.200	100	90	30	1.550
40	M.R.T.	51	H	260	E	1-0-0	800	70	77	23	2.300

E: Euglucón

Db: Diebis

D: Daonil

S: Silubín



TABLA III. - DIABETICOS INSULIN-DEPENDIENTES

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Glucose- mia	Insu- lina	Dosis	Calo- rias	CHO	Prot.	Grasa	Diure- sis
41	V.P.B.	59	V	166	Mr.	20-10	1.000	100	90	30	1.710
42	J.C.M.	46	V	100	Mr.	32-18	1.945	165	165	77	2.000
43	A.G.G.	47	H	170	NPH	20-0-20	1.500	100	66	38	2.200
44	I.G.C.	28	H	300	Mr.	18-0-18	1.000	100	90	30	1.800
45	J.T.T.	43	H	200	Mr.	28-28-0	1.500	150	75	66	2.100
46	S.H.M.	37	V	250	Mr.	25-20-0	1.870	180	90	80	1.950
47	J.P.C.	36	V	200	Mr.	30-25-0	1.500	180	75	66	1.800
48	J.V.M.	9	V	300	NPH	25-20-0	2.000	82	82	488	2.000
49	I.C.F.	63	H	280	NPH	30-0-0	1.000	106	65	38	2.125
50	M.Q.F.	40	V	275	NPH	17-16	2.000	200	100	75	2.550
51	A.G.T.	18	V	325	Mr.	42-42-0	2.000	200	100	75	2.500
52	J.R.R.	19	H	250	NPH	29-29-0	2.000	200	100	75	1.600
53	A.M.S.	62	H	200	NPH	40	2.300	220	111	100	2.000
54	G.A.A.	22	H	308	NPH	19-13	2.000	200	100	75	2.550
55	P.S.P.	63	H	180	NPH	34	1.000	106	65	38	1.750
56	F.T.M.	53	H	170	NPH	23-23	1.800	180	90	82	1.440
57	F.P.J.	83	H	150	Mr.	7	1.500	150	75	66	1.360
58	L.O.A.	55	H	160	Mr.	16	2.000	200	100	75	1.750
59	L.R.C.	50	H	195	Mr.	16-16	1.500	150	75	66	1.150
60	N.M.N.	65	H	260	NPH	11-10	1.500	150	75	66	1.425

Mr.: Mono-retard

TABLA IV.- PACIENTES OBESOS

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Glucose- mia	Trata- miento	Calo- rías	CHO	Prot.	Grasa	Diure- sis
61	S.M.B.	30	H	70	Dieta	300	10	70	-	1.100
62	T.P.L.	52	H	120	"	1.300	180	75	66	950
63	A.F.M.	48	H	100	"	800	70	77	23	1.225
64	E.F.M.	48	V	80	"	1.200	100	90	30	2.180
65	G.A.G.	60	V	120	"	800	70	77	23	1.350
66	M.A.C.	49	H	85	"	500	80	64	12	1.150
67	R.T.G.	38	H	120	"	800	70	77	23	900
68	T.R.R.	25	H	96	"	800	70	77	23	1.900
69	D.D.A.	51	H	130	"	800	70	77	23	1.600
70	C.P.R.	21	H	80	"	800	70	77	23	1.550
71	C.A.R.	46	H	80	"	800	70	77	23	1.250
72	A.S.M.	30	H	60	"	Hídrica	-	-	-	940
73	A.G.C.	35	V	100	"	800	70	77	23	2.350
74	Maj.E.	49	H	125	"	Hídrica	-	-	-	650
75	D.S.M.	27	H	105	"	"	-	-	-	1.600
76	R.C.G.	31	H	90	"	800	-	-	-	1.440
77	L.R.D.	27	H	90	"	800	70	77	23	1.300
78	C.A.U.	32	H	85	"	800	70	77	23	1.500
79	F.S.P.	17	H	80	"	Hídrica	-	-	-	1.600
80	J.S.C.	35	V	90	"	800	70	77	23	1.200

TABLA V.- CONTROLES O NORMALES

Nº	Nombre	Edad	Sexo	Glucose- mia	Calo- rías	CHO	Prot.	Grasa	Diure- sis
81	M.M.J.	32	H	70	800	70	77	23	925
82	F.S.V.	48	H	80	800	70	77	23	1.500
83	G.H.G.	28	V	120	800	70	77	23	1.370
84	I.R.A.	22	H	90	800	70	77	23	1.200
85	J.A.M.	26	V	60	800	70	77	23	1.860
86	M.M.M.	18	H	70	2.000	200	100	90	1.200
87	C.G.S.	23	H	99	800	70	77	23	900
88	P.R.A.	39	H	99	800	70	77	23	1.000
89	D.L.C.	23	V	95	800	70	77	23	725
90	M.S.M.	24	V	99	800	70	77	23	1.000
91	C.S.R.	25	V	75	800	70	77	23	1.000
92	F.E.B.	26	V	89	800	70	77	23	1.530
93	J.G.D.	27	V	89	800	70	77	23	1.550
94	J.C.P.	36	V	75	800	70	77	23	1.300
95	M.D.G.	60	V	85	800	70	77	23	1.080
96	J.G.G.	53	H	95	800	70	77	23	1.115
97	A.L.D.	25	H	98	800	70	77	23	1.020
98	E.S.G.	26	H	97	800	70	77	23	680
99	M.F.T.	20	H	101	1.200	100	90	30	1.040
100	J.M.T.	45	V	89	800	70	77	23	1.370

riores. (Tabla III).

#### 8.3.- ENFERMOS OBESOS

Este grupo de veinte personas (16 mujeres y 4 varones), se caracterizan por un peso excesivo en relación con su estatura y edad. Su glucemia puede considerarse normal. Fueron sometidos a un tratamiento exclusivamente dietético hipocalórico y en algunos casos acalórico (dieta hídrica). (Tabla IV).

#### 8.4.- CONTROLES O NORMALES

Las personas que han constituido este grupo de estudio, no padecen enfermedad metabólica alguna, poseyendo funciones hepáticas y renal normales. Igualmente han sido sometidos a dieta. (Tabla V)

#### 8.5.- DIETAS ALIMENTICIAS

Como se ha podido observar en las tablas anteriores, todas las personas objeto de estudio, han sido sometidas a un régimen alimenticio. Dicho régimen ha sido estudiado para cada uno de ellos especialmente, con el fin de aportarles la cantidad de principios inmediatos necesaria y las calorías requeridas según las circunstancias que rodean a cada individuo.

En general, las dietas administradas son las reflejadas en la Tabla VI, salvo algunas excepciones, (apuntadas anteriormente en las tablas) en cuanto al aporte

calórico o de principios inmediatos y siempre en virtud de las razones antes expuestas.

TABLA VI

Calorías	Hidratos de Carbono	Proteínas	Grasas
300	10	70	—
500	80	64	12
800	70	77	23
1.000	100	80	30
1.200	100	90	30
1.500	150	75	66
1.870	180	90	80
2.000	200	100	75
2.300	220	111	100
2.700	225	180	104

Algunos obesos se han sometido a una dieta especial para adelgazamiento sin ningún aporte de principios inmediatos: es la dieta hídrica.

Con estos regímenes alimenticios, los pacientes han podido comer prácticamente "de todo", excluyendo claro esté algunos alimentos como por ejemplo los pescados azules y los embutidos. A todos les confeccionaron una serie de menús para alternarlos y evitar con ello,

la monotonía en la alimentación.

En las tablas VII a la XVI inclusivas, se presentan los menús "tipo" de cada una de las dietas.

TABLA VII.- DIETA DE 300 CALORIAS

Desayuno

Infusión	200 ml.
----------	---------

Comida

Filete a la plancha	150 g.
---------------------	--------

Ensalada de lechuga	50 g.
---------------------	-------

Merienda

Té	200 ml.
----	---------

Cena

Huevo cocido	1
--------------	---

Ensalada de lechuga	30 g.
---------------------	-------

TABLA VIII.- DIETA DE 500 CALORIAS

Desayuno

Leche descremada	100 ml.
------------------	---------

Requesón	50 g.
----------	-------

Comida

Verduras	200 g.
----------	--------

Filete a la plancha	150 g.
---------------------	--------

Fruta	150 g.
-------	--------

Merienda

Té	200 ml.
----	---------

Cena

Pescado blanco	150 g.
Consomé sin grasa	200 ml.
Fruta	100 g.

TABLA IX.- DIETA DE 800 CALORIASDesayuno

Leche descremada	200 ml.
Huevo cocido	1

Medio-meñena

Fruta	100 g.
-------	--------

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	150 g.
Fruta	100 g.

Merienda

Té	150 ml.
Leche descremada	150 ml.
Queso	50 g.

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	150 g.
Fruta	100 g.

TABLA X.- DIETA DE 1.000 CALORIASDesayuno

Leche descremada	200 ml.
Pan a la brasa	1 rebanada
Requesón	60 g.

Media-mañana

Fruta	150 g.
-------	--------

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	110 g.
Pan a la brasa	1 rebanada
Fruta	150 g.

Merienda

Té	150 ml.
----	---------

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	100 g.
Pan a la brasa	1 rebanada
Fruta	150 g.



TABLA XI.- DIETA DE 1.200 CALORIASDesayuno

Leche común	100 ml.
Pan a la brasa	1 rebanada
Margarina	5 g.

Media-mañana

Café con leche	100 ml.
----------------	---------

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	180 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	150 g.

Merienda

Leche común	100 ml.
Pan a la brasa	1 rebanada
Margarina	5 g.

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	150 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	150 g.

TABLA XII.- DIETA DE 1.500 CALORIASDesayuno

Leche común	200 ml.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Margarina	5 g.

Media-mañana

Café con leche	100 ml.
Pan a la brasa	2 rebanadas

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	150 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	150 g.

Merienda

Leche común	200 ml.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Margarina	5 g.

Cena

Pescado blanco	100 g.
Croquetas de jamón	100 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Zumo de naranja	100 ml.

TABLA XIII.- DIETA DE 1.870 CALORIASDesayuno

Leche descremada	200 ml.
Fruta	150 g.

Media-mañana

Café con leche descremada	200 ml.
Pan	60 g.
Jamón	80 g.

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	150 g.
Pan	30 g.
Fruta	150 g.

Merienda

Fruta	150 g.
-------	--------

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	150 g.
Fruta	150 g.
Yogurt	1

TABLA XIV.- DIETA DE 2.000 CALORIASDesayuno

Leche descremada	200 ml.
Pan a la brasa	4 rebanadas
Requesón	60 g.

Media-mañana

Café con leche descremada	200 ml.
Fruta	150 g.

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	150 g.
Patatas hervidas	100 g.
Pan	40 g.
Fruta	150 g.

Merienda

Fruta	150 g.
Leche descremada	200 ml.
Pan a la brasa	3 rebanadas

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	200 g.
Pan	20 g.
Fruta	150 g.

Antes de dormir

Leche descremada	200 ml.
------------------	---------

TABLA XV. - DIETA DE 2.300 CALORIASDesayuno

Leche común	200 ml.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	150 g.

Medio-mañana

Infusión	200 ml.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Queso	25 g.

Comida

Verduras	200 g.
Filete a la plancha	150 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	300 g.

Merienda

Leche común	200 ml.
Pan	30 g.
Fruta	150 g.

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Pescado blanco	200 g.
Pan	30 g.
Fruta	150 g.

Antes de dormir

Leche común	200 ml.
-------------	---------

TABLA XVI.- DIETA DE 2.700 CALORIASDesayuno

Pan a la brasa	2 rebanadas
Margarina	15 g.
Miel	15 g.

Media-mañana

Fruta	300 g.
Infusión	200 ml.

Comida

Filete a la plancha	180 g.
Papas fritas	150 g.
Ensalada de lechuga y tomate	150 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	300 g.
Vino	200 ml.
Zumo de naranja	200 ml.

Merienda

Fruta	300 g.
Pan a la brasa	2 rebanadas
Margarina	50 g.
Miel	20 g.

Cena

Sopa de pasta	1 plato
Tortilla francesa	2 huevos
Pan a la brasa	2 rebanadas
Fruta	300 g.

Nata

20 g.

Como puede observarse, los menús se acomodan, dentro de lo posible a las necesidades y ambiente en que se mueve el paciente. Se les ha hecho incapié en que los consomés y sopas no deben contener grasa; las carnes y pescados deben ser a la plancha; las ensaladas deben llevar muy poco aceite (unas gotitas). El aporte salino no se les ha restringido en ningún momento, considerándose como una cifra normal unos 7 g. al día, debido al clima medio de nuestra región. Por supuesto se les ha suprimido el uso de azúcar como edulcorante tanto a los diabéticos como a los obesos, recomendándoles en su lugar, el uso de cualquier sacarina de las existentes en el mercado, según el gusto de cada uno.

La dieta hídrica antes mencionada, consiste en que el paciente puede beber agua, consomé de verduras (exclusivamente), infusiones y café sin limitaciones. Esta dieta se acompaña de Potasion, medicamento que favorece la retención de electrolitos, en dosis adecuadas (de 4 a 8 cucharaditas al día).

#### 8.6.- MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS

Los medicamentos objeto de estudio, son fundamentalmente los antidiabéticos.

8.6.1.- Antidiabéticos orales

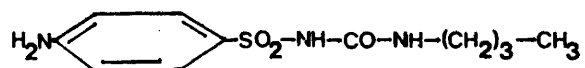
## 8.6.1.1.- Derivados sulfonamídicos

Corresponden al grupo de las sulfonil-ureas y a los derivados sulfonamidos-piridínicos.

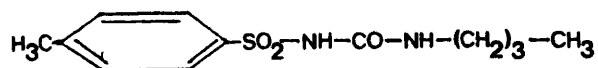
Actúan estimulando las células  $\beta$  pancreáticas para conseguir liberar la insulina que contienen.

Las sulfonil-ureas más usuales son:

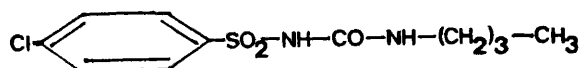
## Carbutamida



## Tolbutamida



## Clorpropamida





Su acción es conocida gracias a los trabajos de diversos autores (Lacy, Curry, Bennet y Grodsky).

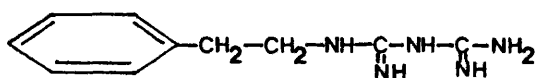
A este tipo de antidiabéticos corresponden el Diabinese, el Euglucón -5 y el Daonil.

#### 8.6.1.2.- Biguanidas

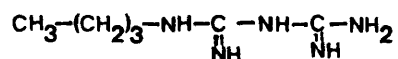
Fueron introducidas en la terapéutica por Slotta y Tschesche. Actúan potenciando la acción de la insulina endógena o exógena. Por esta razón se emplean asociadas a las sulfonilureas o a un tratamiento insulínico. En el caso de los diabéticos leves, se pueden administrar solas.

Ejemplos de ellas lo constituyen la

##### Fenil-etil biguanida



##### Butil biguanida



Su acción como inhibidores del transporte de la glucosa a través de la pared intestinal es considerado de importancia fundamental por Hollobaugh<sup>(59)</sup>.

A este grupo pertenecen el Diabis y el Silubín.

Se toleran peor que las sulfonilureas, provocando trastornos gastrointestinales.

#### 8.6.2.- Insulinoterapia

Es difícil de llevar a cabo porque además de sustituir la hormona deficitaria en el organismo, hay que mantener su nivel constante durante las 24 horas del día.

Ya hemos visto con anterioridad, al describir la diabetes, los diversos tipos de insulina y la conveniencia de que este tratamiento vaya acompañado de un régimen dietético.

Las insulinas administradas a los pacientes estudiados en este trabajo han sido la NPH y la Monoretard, ambas de una acción intermedia en cuanto a la rapidez de acción.

#### 8.6.3.- Potasion

Como ya hemos indicado, este medicamento se ha administrado a los pacientes obesos sujetos a una dieta hídrica, como regulador electrolítico.

### 9.- MÉTODOS

=====

Al hablar de los materiales objeto de estudio en este trabajo, hemos visto la necesidad de utilizar un método de análisis sensible y preciso; es por esta razón por la que hemos elegido la Espectrofotometría de Absorción Atómica, para la determinación cuantitativa de los tres oligoelementos estudiados en las diversas muestras. Para ello

hemos utilizado un espectrofotómetro Beckman modelo 1248.

#### 9.1.- FUNDAMENTO DE LA ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA

Esta técnica se base en la absorción de energía por un átomo cuando éste se encuentra libre y en estado fundamental, al ser excitado por una fuente de energía luminosa.

Los átomos absorben energía de una radiación cuya frecuencia es característica:

$$\nu = \frac{c}{\lambda} \quad \text{siendo}$$

$\nu$  = la frecuencia

$c$  = velocidad de la luz

$\lambda$  = longitud de onda

Resulta pues, que los átomos de cada elemento absorben energía de una determinada radiación cuya longitud de onda es característica. Dicha longitud de onda es la que nos define la línea de resonancia.

Debido a que las transiciones energéticas son características de cada elemento y que las líneas de resonancia son muy estrechas, el método de absorción atómica es muy específico.

Otro fundamento de esta técnica es la ley de Beer, por la que se establece una relación lineal entre la

absorbancia y la concentración, siempre que los espesores a atravesar por la radiación, permanezcan constantes:

$$A = K \cdot l \cdot c \quad \text{siendo}$$

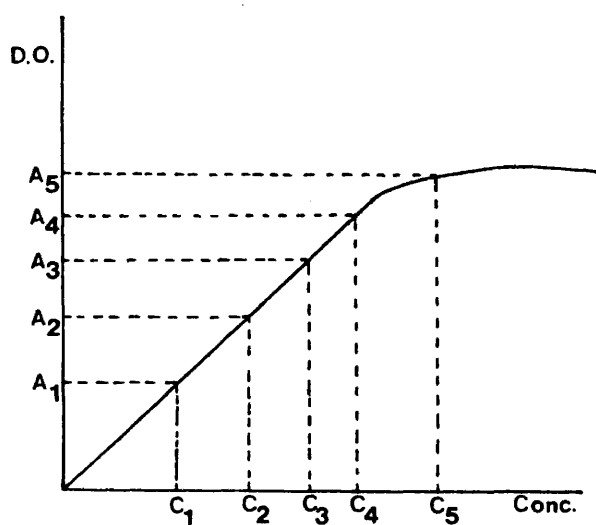
A = absorción

K = constante

l = espesor

c = concentración

La representación gráfica de esta ley es la siguiente:



Sobre esta recta se interpolan los valores de absorbancia de las muestras problemas y se hallan sus concentraciones respectivas. En el momento en que algún punto (C<sub>5</sub>), no coincide con la recta formada, nos indica

que a partir del último punto perteneciente a dicha recta, ( $C_4$ ), no se cumple la linealidad de la ley de Beer y por consiguiente todas las muestras cuya absorbancia sean superiores a la de dicho punto ( $A_4$ ), han de diluirse con el fin de que entren en la parte recta de la gráfica y de que exista la correspondiente proporción entre absorbancias y concentraciones.

## 9.2.- PROPIEDADES DE LA ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORCION ATOMICA

### 9.2.1.- Sensibilidad

Se define como la capacidad para poder detectar concentraciones muy pequeñas del elemento a determinar.

### 9.2.2.- Precisión

Es la propiedad de reproducción de los datos obtenidos, bien sea trabajando bajo condiciones variables o bien al intentar reproducir las condiciones primitivas.

### 9.2.3.- Exactitud

Viene determinada por los errores absolutos o relativos entre los valores experimentales y los considerados teóricamente correctos.

### 9.2.4.- Seguridad

Una determinación se considera segura, cuan-

do es precisa y exacta.

#### 9.2.5.- Versatilidad

Consiste en la adaptación del método a distintos elementos en diferentes y variadas situaciones.

#### 9.2.6.- Selectividad

Define el que las lámparas son específicas para cada elemento, así como sus absorciones.

### 9.3.- TOMA DE MUESTRA

#### 9.3.1.- Extracción de sangre

En todos los casos, se partió de 20 ml. de sangre.

Con el fin de evitar errores posibles debido a los ritmos circadianos, la sangre se extrajo siempre en ayunas, a la misma hora y manteniendo a todos los pacientes en reposo.

#### 9.3.2.- Recogida de orina

Se ha recogido la clásica orina de 24 horas, para poder referir los resultados a la diuresis diaria.

Como conservador se ha utilizado un cristal de timol; las muestras se han conservado en nevera a 4°C hasta el momento de su análisis.

#### 9.3.3.- Recogida de dietas

Los alimentos se obtuvieron, en su gran mayoría, del menú del Hospital Clínico.

#### 9.3.4.- Medicamentos

Han sido suministrados en su totalidad por el Hospital Clínico.

#### 9.4.- MANIPULACION DE MUESTRAS Y MATERIAL UTILIZADO

Debido a la gran sensibilidad de la espectrofotometría de absorción atómica y a la escasa concentración de los oligoelementos analizados, se ha puesto especial atención en las posibles contaminaciones o pérdidas de los mismos.

El material utilizado ha sido vidrio Pyrex ya que es el menos susceptible de ceder sustancias y de mantener un intercambio iónico con la solución que contenga.

Se ha extremado la limpieza de dicho material, para evitar posibles contaminaciones.

Se han evitado las corrientes de aire y la acumulación de polvo, para disminuir al máximo el riesgo de contaminación.

Se ha tenido especial cuidado en la limpieza

del capilar de absorción y en la del quemador del espectrofotómetro.

#### 9.5.- TRATAMIENTO PREVIO DE LAS MUESTRAS

##### 9.5.1.- Sueros y orinas

Estas muestras no han sufrido ningún proceso preanalítico y directamente sobre ellas, se ha aplicado la metodología de análisis.

##### 9.5.2.- Alimentos

###### 9.5.2.1.- Líquidos

Al igual que en el apartado anterior, los líquidos como el agua, café, leche, infusiones, consomés etc., no han requerido tratamientos previos al análisis.

###### 9.5.2.2.- Sólidos

Se ha tomado de cada uno de ellos, una parte alícuota y se ha triturado, hasta obtener una pasta homogénea. De 1 a 3 g. se desecan a 105°C durante 12 horas en crisol de platino. Se mineraliza a 400°C durante 5 horas. No se puede elevar más la temperatura ya que a 450°C aproximadamente, se volatiliza el cobre con lo que tendríamos pérdidas de este metal.

Se disuelven las cenizas en ClH 0,5 N y se someten a 100°C hasta ausencia de partículas carbonosas.

El residuo se disuelve en ClH 0,1 N y se



completa el volumen hasta 10 ml. con este mismo ácido.

#### 9.5.3.- Medicamentos

##### 9.5.3.1.- Líquidos

No necesitaron tratamiento previo, a excepción del Potasio, que se ha debido diluir dado su alto grado de viscosidad.

##### 9.5.3.2.- Sólidos

Lo constituyen los comprimidos, que han sufrido el mismo proceso ya descrito para los alimentos.

#### 9.6.- METODOLOGIA DE ANALISIS

Para la determinación cuantitativa de los oligoelementos, se ha utilizado el método de multiadición por ser con el que mejores resultados hemos obtenido en trabajos anteriores<sup>(74)</sup>.

Este método consiste en obtener cuatro partes alícuotas de la muestra, añadiendo a tres de ellas, una cantidad determinada de una solución de concentración conocida y creciente de los tres elementos. Después se leen las absorbancias correspondientes a cada fracción.

Con este método se evitan los posibles errores debido a factores físicos (viscosidad, pH, tensión superficial), ya que patrones y problemas están en las mismas condiciones, y los debidos a efectos interferenciales,

por la misma causa anterior.

9.6.1.- Preparación de las soluciones de adición y muestras

Se han preparado tres soluciones patrones cuyas concentraciones respectivas son 0,5, 1 y 2 ppm. en los tres elementos, a partir de soluciones stock de 1.000 ppm. de acetato de zinc, cloruro cúprico y cloruro férrico.

Una vez sometida la muestra problema al tratamiento previo correspondiente, se obtienen cuatro alícuotas de 1 ml. cada una. A tres de ellas, se les añadió 1 ml. de cada una de las soluciones de adición y a la cuarta, 1 ml. de agua desionizada, con objeto de igualar volúmenes y condiciones físicas. Esta última parte se considera como "muestra problema" y las otras tres, como "patrones".

De esta forma ya se puede efectuar la medida  
● en el espectrofotómetro.

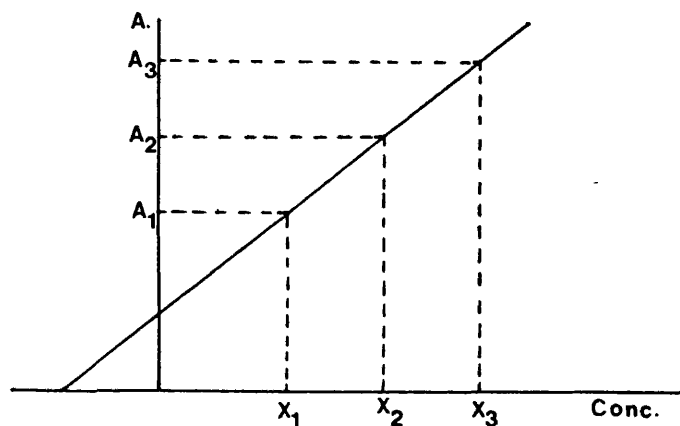
9.6.2.- Condiciones instrumentales de medida

hierro:	- Longitud de onda	248,3 nm.
	- Intensidad	10 mA.
	- Rendija	5
	- Voltaje	550mV
	- Energía de la lámpara de cátodo hueco	70
	- Energía del corrector de deuterio	67

	- Energía del haz doble	100
	- Presión de aire	1,5 Kp/cm <sup>2</sup>
	- Presión de acetileno	0,5 Kp/cm <sup>2</sup>
	- Condiciones de lectura: 1 A, Memoria, Integración y 2 segundos.	
COBRE:	- Longitud de onda	324,7 nm.
	- Intensidad	8 mA.
	- Rendija	4
	- Voltaje	500 mV.
	- Energía de la lámpara de cátodo hueco	100
	- Presión de aire	1,5 Kp/cm <sup>2</sup>
	- Presión de acetileno	0,5 "
	- Condiciones de lectura: 1 A, Memoria, Integración y 2 segundos	
ZINC:	- Longitud de onda	213,9 nm.
	- Intensidad	10 mA.
	- Rendija	6
	- Energía de la lámpara de cátodo hueco	100
	- Presión de aire	1,5 Kp/cm <sup>2</sup>
	- Presión de acetileno	0,5 "
	- Condiciones de lectura: 1 A, Memoria, Integración y 2 segundos	
	- Voltaje	550 mV.

9.7.- CALCULOS

Las absorbancias obtenidas para las correspondientes muestras, se representaron en una curva, considerando la muestra problema como de concentración cero.



De este forma, la concentración de la muestra viene dada por el segmento comprendido entre el origen de coordenadas y el punto de corte de la recta obtenida, sobre el eje de abscisas.

Así obtenemos directamente la concentración de las muestras que no han sufrido ningún proceso previo. Para aquellas que requirieron incineraciones, hay que tener en cuenta la cantidad de muestra de la que se partió.

Siendo: P = gramos de la muestra incinerada

A = concentración de la muestra leída

$$\frac{10 \cdot A}{1000} = B \text{ mg. en los 10 ml.}$$

se obtiene:

$$\frac{B \cdot 1000}{P} = \text{concentración de la muestra}$$

analizada en el elemento correspondiente.

#### 10.- OTROS PARAMETROS DE INTERES BIOQUIMICO =====

En el Hospital Clínico de San Carlos, se han llevado a cabo el análisis de una serie de enzimas y metabolitos sanguíneos con el objeto de establecer otras posibles alteraciones metabólicas en nuestros pacientes diabéticos y obesos.

Dichos análisis son: Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa, Lactato deshidrogenasa, Fosfatasa alcalina, Proteínas totales, Hemoglobina, Lípidos totales, Colesterol, Fosfolípidos, Ácidos grasos y Triglicéridos.

La metodología empleada para estas determinaciones ha sido: los lípidos se han llevado a efecto, mediante un lipidograma por electroforesis sobre papel y la correspondiente cuantificación por densitometría. Los enzimas y las proteínas totales, se han determinado con un Technicon SMA 12-60.

Otros datos de interés pueden ser el tiempo de evolución de la enfermedad, y la posible afección de neuropatía, neuropatía y retinopatía.

## 11.- RESULTADOS

=====

Los resultados se han expresado según las actuales normas internacionales de unidades que recogen la Federación Internacional de Química Clínica (I.F.C.C.), la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (I.U.P.A.C.) y el Sistema Internacional de Unidades (S.I.), que recomiendan el uso de los términos milimoles por litro o micromoles por litro, en lugar de las hasta ahora expresiones en uso tales como mg. por 100 ml., mg. por litro, ppm., g. por litro etc.

Por esta razón las concentraciones de hierro, cobre y zinc en suero y orina, se han expresado en micromoles por litro y la excreción total diaria se ha obtenido teniendo en cuenta la diuresis total.

Los valores de glucemia se expresan en mg. por 100 ml., por ser el término más frecuentemente usado en la clínica; la diuresis se ha expresado en ml.

En las tablas siguientes se exponen los resultados obtenidos en nuestro trabajo.

11.1.- DETERMINACIONES REALIZADAS EN TODOS LOS GRUPOS DE PACIENTES

11.1.1.- Valores de glucemia, media y desviación standart (TABLA XVII)

11.1.2.- Hierro sérico, media y desviación standart (TABLA XVIII)

11.1.3.- Cobre sérico, media y desviación standart (TABLA XIX)

11.1.4.- Zinc sérico, media y desviación standart (TABLA XX)

11.1.5.- Diuresis, media y desviación standart (TABLA XXI)

11.1.6.- Excreción urinaria de hierro por litro, media y desviación standart (TABLA XXII)

11.1.7.- Excreción urinaria de cobre por litro, media y desviación standart (TABLA XXIII)

11.1.8.- Excreción urinaria de zinc por litro, media y desviación standart (TABLA XXIV)

11.1.9.- Excreción urinaria de hierro por día, media y desviación standart (TABLA XXV)

11.1.10.- Excreción urinaria de cobre por día, media y desviación standart (TABLA XXVI)

11.1.11.- Excreción urinaria de zinc por día, media y desviación standart (TABLA XXVII)

11.1.12.- Relación Zn/Cu sérico, media y desviación standart (TABLA XXVIII)

11.1.13.- Relación Zn/Cu urinario, media y desviación standart (TABLA XXIX)

11.2.- COMPARACION DE LOS DIVERSOS GRUPOS DE PACIENTES CON LOS CONTROLES (TABLA XXX)

11.3.- COMPARACION CON LOS PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON DIETA (TABLA XXXI)

11.4.- COMPARACION CON LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTIDIABETICOS ORALES (TABLA XXXII)

11.5.- COMPARACION CON LOS PACIENTES INSULIN DEPENDIENTES (TABLA XXXIII)

11.6.- RESULTADO DE LOS DIVERSOS ANALISIS EN FUNCION DEL SEXO

11.6.1.- Glucemia, media y desviación standart (TABLA XXXIV)

11.6.2.- Hierro sérico, media y desviación standart (TABLA XXXV)

11.6.3.- Cobre sérico, media y desviación standart (TABLA XXXVI)

11.6.4.- Zinc sérico, media y desviación standart (TABLA XXXVII)

11.6.5.- Diuresis, media y desviación standart (TABLA XXXVIII)

11.6.6.- Excreción urinaria de hierro por litro, media y desviación standart (TABLA XXXIX)



11.6.7.- Excreción urinaria de cobre por litro, media y desviación standart (TABLA XL)

11.6.8.- Excreción urinaria de zinc por litro, media y desviación standart (TABLA XLI)

11.6.9.- Excreción urinaria de hierro por día, media y desviación standart (TABLA XLII)

11.6.10.- Excreción urinaria de cobre por día, media y desviación standart (TABLA XLIII)

11.6.11.- Excreción urinaria de zinc por día, media y desviación standart (TABLA XLIV)

11.6.12.- Relación Zn/Cu sérico, media y desviación standart (TABLA XLV)

11.6.13.- Relación Zn/Cu urinario, media y desviación standart (TABLA XLVI)

11.7.- COMPARACION DE LAS MUJERES DE LOS DIVERSOS GRUPOS DE PACIENTES CON LAS CONTROLES (TABLA XLVII)

11.8.- COMPARACION DE LOS VARONES DE LOS DIVERSOS GRUPOS DE PACIENTES CON LOS CONTROLES (TABLA XLVIII)

11.9.- COMPARACION DE LAS MUJERES Y VARONES CON LOS PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON DIETA (TABLA XLIX)

11.10.- COMPARACION DE LAS MUJERES Y VARONES CON LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTIDIABETICOS ORALES (TABLA L)

11.11.- COMPARACION DE LAS MUJERES Y VARONES  
CON LOS PACIENTES INSULIN DEPENDIENTES (TABLA LI)

11.12.- RESULTADO DE LOS DIVERSOS ANALISIS EN  
LOS DIABETICOS NO INSULIN DEPENDIENTES SEGUN ESTEN O NO  
CONTROLADOS

11.12.1.- Valores medios y desviación standart en los  
pacientes sometidos a dieta y a terapia oral, controla-  
dos (TABLA LII) .

11.12.2.- Valores medios y desviación standart en los  
pacientes sometidos a dieta y a terapia oral, no contro-  
lados (TABLA LIII)

11.13.- COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES DIABE-  
TICOS NO INSULIN DEPENDIENTES CONTROLADOS Y NO CONTRO-  
LADOS (TABLA LIV)

11.14.- HIERRO, COBRE Y ZINC EN LOS MEDICAMEN-  
TOS (TABLA LV)

11.15.- HIERRO, COBRE Y ZINC EN LOS ALIMENTOS  
(TABLA LVI)

11.16.- CONTENIDO DE HIERRO, COBRE Y ZINC EN  
LAS DIETAS (TABLA LVII)

11.17.- INGESTA TOTAL DIARIA DE OLIGOELEMENTOS

11.17.1.- Ingesta total de hierro (TABLA LVIII)

11.17.2.- Ingesta total de cobre (TABLA LIX)

11.17.3.- Ingesta total de zinc (TABLA LX)

11.18.- VARIOS PARAMETROS DE INTERES EN LOS PACIENTES SOMETIDOS EXCLUSIVAMENTE A DIETA

11.18.1.- Determinaciones de enzimas y proteínas  
(TABLA LXI)

11.18.2.- Determinaciones lipídicas (TABLA LXII)

11.18.3.- Otros datos (TABLA LXIII)

11.19.- VARIOS PARAMETROS DE INTERES EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ORAL

11.19.1.- Determinaciones de enzimas y proteínas  
(TABLA LXIV)

11.19.2.- Determinaciones lipídicas (TABLA LXV)

11.19.3.- Otros datos (TABLA LXVI)

11.20.- VARIOS PARAMETROS DE INTERES EN LOS PACIENTES INSULIN DEPENDIENTES

11.20.1.- Determinaciones de enzimas y proteínas  
(TABLA LXVII)

11.20.2.- Determinaciones lipídicas (TABLA LXVIII)

11.20.3.- Otros datos (TABLA LXIX)

11.21.- VARIOS PARAMETROS DE INTERES EN LOS PACIENTES OBESOS

11.21.1.- Determinaciones de enzimas y proteínas  
(TABLA LXX)

11.21.2.- Determinaciones lipídicas (TABLA LXXI)

11.21.3.- Otros datos (TABLA LXXII)

TABLA XVII. - GLUCEMIA

Nº	Controles	Dieta	Antidiabético-		Insulínicos	Obesos
			con	orales		
1	70	180	140	166	70	
2	80	175	280	100	120	
3	120	280	100	170	100	
4	90	260	150	300	80	
5	60	198	200	200	120	
6	70	120	120	250	85	
7	99	120	130	200	120	
8	99	226	140	300	96	
9	95	140	200	280	130	
10	99	140	150	275	80	
11	75	165	160	325	80	
12	89	140	260	250	60	
13	89	240	210	200	100	
14	75	190	120	308	125	
15	85	195	240	180	105	
16	95	260	160	170	90	
17	98	170	180	150	90	
18	97	160	150	160	85	
19	101	100	170	195	80	
20	89	160	260	260	90	
<hr/>						
$\bar{x}$	88,75	180,95	176,00	221,95	95,30	
<hr/>						
SD	13,90	50,62	51,64	63,14	19,43	

TABLA XVIII.- HIERRO SERICO

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
32,05	29,11	24,53	21,84	17,19
28,11	16,47	32,59	10,56	20,05
27,93	22,56	21,84	15,93	20,41
21,66	20,05	31,33	20,77	26,86
17,90	10,02	16,44	22,20	21,49
32,41	34,92	19,34	39,75	32,23
21,13	24,35	11,28	27,57	33,84
25,96	37,24	23,30	31,16	33,18
24,17	17,19	17,90	19,69	20,05
27,39	27,93	17,87	15,04	20,41
21,49	17,16	21,31	39,75	21,49
26,50	23,99	20,05	10,20	29,36
21,49	25,18	20,77	30,83	22,02
27,39	27,22	24,53	29,19	20,77
18,98	15,93	24,53	15,04	26,86
13,43	26,53	18,80	15,40	20,41
19,69	25,01	60,35	31,16	22,38
13,61	22,38	19,52	15,04	23,28
21,48	15,93	16,47	30,80	17,19
24,35	26,53	26,50	22,20	24,35

$\bar{x}$	23,35	23,28	23,46	23,20	23,69
-----------	-------	-------	-------	-------	-------

SD	5,26	6,67	10,02	8,91	5,05
----	------	------	-------	------	------

TABLA XIX.- CORDERO SERICO

Controles		Antidiabético- dieta con grasas		Insulínicos		Obesos	
20,30	26,75	21,08	32,10	29,11			
19,83	23,29	20,77	22,03	36,82			
14,16	28,64	26,44	22,66	22,03			
25,18	20,77	22,34	22,34	24,70			
18,88	19,51	21,08	21,56	31,00			
15,10	18,44	22,50	25,18	28,95			
17,08	21,08	20,77	27,06	22,50			
19,83	20,77	25,18	22,34	29,11			
20,46	27,61	18,88	37,77	27,85			
18,88	24,70	22,03	29,74	15,73			
18,41	30,84	24,86	16,05	34,62			
15,10	13,22	20,77	28,01	30,53			
16,52	24,23	20,14	18,88	14,16			
23,60	15,73	21,24	22,97	30,37			
21,24	25,18	24,07	25,32	28,95			
22,97	18,09	20,77	22,82	23,60			
24,39	18,88	23,44	25,49	22,03			
16,68	18,88	24,23	25,81	25,18			
22,97	28,17	27,06	21,56	26,75			
19,98	21,08	20,77	21,90	27,54			
<hr/>		<hr/>		<hr/>		<hr/>	
$\bar{x}$	19,54	22,29	22,42	24,57	26,57		
<hr/>		<hr/>		<hr/>		<hr/>	
SD	3,19	4,65	2,23	4,78	5,57		

TABLA XX. - ZINC SERICO

Controles	Antidiabético- Dieta cos oreales			Insulínicos	Obesos
	Dieta	cos oreales			
33,50	19,88	29,98	36,10	21,41	
21,11	24,17	18,20	16,98	17,43	
32,18	34,57	16,67	20,34	17,74	
11,93	16,82	23,86	16,21	19,88	
23,86	18,05	18,96	21,87	15,90	
19,88	19,17	16,21	10,24	25,85	
29,98	18,26	23,86	27,22	18,35	
35,18	25,54	13,15	24,78	19,88	
32,12	19,27	27,07	14,37	22,02	
21,42	10,70	14,07	11,62	21,41	
34,88	22,52	18,51	18,51	21,11	
25,24	29,37	16,82	18,10	22,33	
29,83	18,35	27,84	37,93	25,85	
31,35	33,34	12,54	26,15	14,99	
31,05	26,31	27,22	16,52	24,32	
29,37	27,99	16,52	19,27	20,65	
18,88	18,66	31,51	36,10	21,41	
19,88	31,35	24,93	12,54	18,35	
21,26	24,47	21,56	18,51	26,31	
35,18	19,27	27,07	16,73	22,18	
<hr/>					
$\bar{x}$ 26,90	22,90	21,32	21,00	20,86	
<hr/>					
SD 6,70	6,18	5,88	8,09	3,18	



TABLA XXI.- DIURESIS

Controles	Dieta	Antidiabético- cos grases	Insulínicos	Obesos
925	1500	1500	1710	1100
1500	2350	1300	2000	950
1370	3750	1500	2200	1225
1200	1158	1100	1800	2180
1860	1400	725	2100	1350
1200	1100	2000	1950	1150
900	990	2500	1800	900
1000	2050	1450	2000	1900
725	1900	1800	2125	1600
1000	1800	800	2550	1550
1000	750	795	2500	1250
1530	1350	1158	1600	940
1550	1850	1400	2000	2350
1300	1410	1850	2550	650
1080	1515	1150	1750	1600
1115	1500	800	1440	1440
1020	1600	1150	1360	1300
680	1050	2000	1750	1500
1040	800	1550	1150	1600
1370	1550	2300	1425	1200
$\bar{x}$ 1168,25	1568,65	1441,40	1888,00	1386,75
SD 296,10	657,39	509,82	390,52	422,78

TABLA XIII.- EXCRECION URINARIA DE HIERRO POR LITRO

Controles	Antidiabético-			Insulínicos	Obesos
	Dieta	cos orales			
1,25	0,00	0,00		3,40	0,00
3,22	1,43	0,00		1,35	0,53
8,23	0,00	0,00		2,40	2,32
5,37	1,25	0,00		1,50	1,61
2,32	0,00	0,71		3,05	0,53
1,61	0,71	0,00		2,35	1,56
1,17	1,29	0,40		1,95	0,35
1,43	0,00	0,35		1,07	1,79
2,18	1,43	1,80		3,18	1,79
1,61	0,00	2,29		3,58	3,58
1,07	1,25	2,86		1,35	0,00
1,79	1,47	1,25		6,80	0,00
0,72	1,07	1,43		1,79	0,00
2,32	1,25	0,35		3,58	0,00
3,22	0,17	1,80		3,40	0,35
1,07	1,79	3,93		6,80	0,00
3,22	1,25	1,61		1,71	1,61
6,08	0,71	1,25		1,35	1,79
1,61	1,25	0,35		1,07	3,58
0,72	0,00	1,25		6,23	0,53
$\bar{x}$ 2,51	0,81	1,08		2,89	1,11
SD 1,96	0,64	1,08		1,82	1,16

TABLA XVIII. - EXCRECION URINARIA DE COBRE POR LITRO

Controles		Antidiabético- Dieta cos orales		Insulínicos		Obeos
0,94	0,31	1,25	1,25	1,25	0,62	0,62
0,62	1,57	1,25	1,25	0,94	1,10	1,10
2,20	0,47	0,31	0,31	0,47	0,00	0,00
2,20	1,25	1,25	1,25	0,78	0,47	0,47
0,62	2,77	1,57	1,57	1,13	0,47	0,47
1,41	2,04	0,94	0,94	1,41	0,31	0,31
0,94	1,41	2,20	2,20	0,31	0,15	0,15
0,63	1,25	0,51	0,51	1,03	0,31	0,31
1,57	1,57	0,94	0,94	0,15	0,62	0,62
1,10	2,36	1,25	1,25	0,31	0,94	0,94
1,26	1,25	1,25	1,25	0,94	0,00	0,00
0,78	1,41	1,25	1,25	0,92	0,00	0,00
1,10	0,94	1,41	1,41	1,03	0,94	0,94
2,04	1,10	1,25	1,25	0,66	0,47	0,47
2,83	0,31	1,10	1,10	1,25	0,15	0,15
2,18	1,41	1,25	1,25	0,94	0,00	0,00
2,04	1,41	1,57	1,57	1,57	0,94	0,94
1,57	2,36	0,94	0,94	0,31	0,31	0,31
1,10	1,25	2,83	2,83	0,94	0,94	0,94
0,79	0,94	1,25	1,25	0,98	0,47	0,47
$\bar{x}$ 1,39		1,36	1,27	0,86	0,46	0,46
SD 0,65		0,64	0,53	0,39	0,36	0,36

TABLA XXIV.- EXCRECION URINARIA DE ZINC POR LITRO

Controles	Antidiabético-			Insulínicos	Obesos
	Dieta	cos orales			
20,80	22,02	46,85	14,53	28,14	
6,57	15,81	27,38	13,30	46,50	
18,96	12,23	21,56	20,34	12,23	
13,61	20,65	46,35	13,82	10,40	
18,05	25,39	45,89	13,20	35,79	
18,96	16,21	37,89	11,32	20,34	
16,37	24,26	35,68	14,07	20,80	
15,76	16,82	31,77	20,49	30,59	
24,17	16,82	20,70	19,83	31,66	
17,59	20,99	29,79	18,41	20,34	
17,74	22,02	35,33	19,17	12,08	
15,76	16,67	20,65	19,33	19,42	
8,41	25,53	22,39	14,53	24,47	
17,74	25,81	36,73	14,78	19,88	
9,17	25,66	30,59	18,35	24,47	
7,03	19,78	28,45	18,56	19,12	
8,82	18,96	28,20	23,34	30,90	
8,10	23,25	46,50	23,42	27,53	
13,61	24,47	41,91	12,23	21,11	
13,16	22,02	28,35	13,05	22,94	

$\bar{x}$  14,51 20,76 33,14 16,82 23,93

SD 5,04 3,97 8,91 3,73 8,58

TABLA XXV. - EXCRECION URINARIA DE HIERRO POR DIA

Controles	Antidiabético-			
	Dieta	cos orales	Insulínicos	Obesos
1,15	0,00	0,00	5,81	0,00
4,83	3,36	0,00	2,70	0,50
11,27	0,00	0,00	5,28	2,84
6,44	1,44	0,00	2,70	3,50
4,31	0,00	0,51	6,40	0,71
1,93	0,78	0,00	4,58	2,25
1,05	1,27	1,00	3,51	0,31
1,43	0,00	0,50	2,14	3,40
1,58	2,71	3,24	6,75	2,86
1,61	0,00	1,83	9,12	5,54
1,07	0,93	2,27	3,37	0,00
2,73	1,98	1,44	2,16	0,00
1,11	1,97	2,00	13,60	0,00
3,01	1,76	0,64	4,56	0,00
3,47	0,25	0,40	6,26	0,56
1,19	2,68	1,44	4,89	0,00
3,28	2,00	4,51	9,24	2,09
4,13	0,74	3,22	2,99	2,68
1,67	1,00	1,93	1,23	5,72
0,98	0,00	2,87	8,87	0,63
<hr/>				
$\bar{x}$ 2,91	1,14	1,39	5,30	1,67
<hr/>				
SD 2,49	1,05	1,32	3,07	1,85

TABLA XXVI.- EXCRECION URINARIA DE COBRE POR DIA

<u>Controles</u>		<u>Antidiabético- Dieta cos orales</u>		<u>Insulínicos</u>	<u>Obesos</u>
0,86	0,46	1,87	2,13	0,68	
0,93	3,68	1,62	1,88	1,04	
3,01	1,76	0,46	1,03	0,00	
2,64	1,44	1,37	1,40	1,02	
1,15	3,87	1,13	2,37	0,63	
1,69	2,24	1,88	2,74	0,35	
0,84	1,39	5,50	0,55	0,13	
0,63	2,56	0,73	2,06	0,58	
1,13	2,98	1,69	0,31	0,99	
1,10	4,24	1,00	0,79	1,45	
1,26	0,93	0,99	3,92	0,00	
1,19	1,90	1,44	0,49	0,00	
1,70	1,73	1,97	1,88	0,20	
2,65	1,55	2,31	2,34	0,30	
3,05	0,46	1,26	1,80	0,24	
2,43	2,11	1,00	0,95	0,00	
2,08	2,25	1,80	1,70	1,22	
1,06	2,47	1,88	1,64	0,46	
1,14	1,00	4,38	1,08	1,50	
1,08	1,45	2,87	1,39	0,56	
<hr/>					
$\bar{x}$ 1,58	2,02	1,85	1,62	0,66	
<hr/>					
SD 0,77	1,05	1,20	0,86	0,60	

TABLA XXVII.- EXCRECION URINARIA DE ZINC POR DIA

Controles	Dieta	Antidiabético-		
		con	Insulínicos	Obesos
grales				
19,24	33,03	70,27	24,84	30,95
9,85	37,15	35,59	26,60	44,17
25,97	45,86	32,34	44,74	14,98
16,33	23,91	50,98	24,87	22,67
33,57	35,54	33,27	27,72	48,31
22,75	17,83	75,78	27,07	23,29
14,73	24,01	89,20	25,32	18,72
15,76	34,48	46,06	40,98	58,12
17,52	31,95	37,26	42,13	50,65
17,59	37,78	23,83	46,94	31,52
17,74	16,51	28,08	47,92	15,10
24,11	22,50	23,91	30,92	18,25
13,03	47,23	31,34	29,06	57,50
23,06	36,39	67,95	37,68	12,92
9,90	38,87	35,17	32,11	39,15
7,83	29,67	22,76	27,30	27,53
8,99	30,33	32,43	31,74	40,17
5,50	24,41	99,00	40,98	41,29
14,15	19,57	64,96	14,06	33,77
18,02	34,13	65,20	18,59	27,52
<hr/>				
$\bar{x}$	16,78	31,05	47,96	31,82
<hr/>				
SD	6,86	8,69	22,47	9,62
				14,13

TABLA XXVIII. - RELACION Zn/Cu SERICO

<u>Controles</u>	<u>Dieta</u>	<u>Antidiabético- cos orales</u>	<u>Insulínicos</u>	<u>Obesos</u>
1,65	0,74	1,42	1,12	0,73
1,06	1,03	0,87	0,77	0,47
2,27	1,20	0,63	0,89	0,80
0,47	0,80	1,06	0,72	0,80
1,26	0,92	0,89	1,01	0,51
1,31	1,03	0,72	0,40	0,89
1,75	0,86	1,14	1,00	0,81
1,77	1,22	0,52	1,10	0,68
1,56	0,69	1,43	0,38	0,79
1,13	0,43	0,63	0,39	1,36
1,89	0,73	0,74	1,15	0,60
1,67	2,22	0,80	0,64	0,73
1,80	0,75	1,38	2,00	1,82
1,32	2,11	0,59	1,13	0,49
1,46	1,04	1,13	0,65	0,84
1,27	1,54	0,79	0,84	0,87
0,82	0,98	1,34	1,41	0,97
1,37	1,66	1,02	0,48	0,72
0,81	0,86	0,79	0,85	0,98
1,27	0,91	1,30	0,76	0,80
<hr/>				
$\bar{x}$ 1,39	1,08	0,95	0,88	0,83
<hr/>				
SD 0,42	0,46	0,29	0,38	0,30



TABLA XXIX. - RELACION  $Zn/Cu$  URINARIO

Controles	Dieta	Antidiabéticos orales	Insulínicos	Obesos
22,37	71,80	37,57	11,66	45,51
10,59	10,09	21,96	14,14	42,47
8,62	26,05	70,30	43,43	
6,18	16,60	37,21	17,26	22,22
29,19	9,18	29,44	11,69	76,68
13,46	7,95	40,30	8,05	66,82
17,53	17,27	16,21	46,03	144,00
25,01	13,46	63,09	19,89	100,20
15,50	10,72	22,04	135,90	51,16
15,99	8,91	23,83	59,41	21,73
14,07	17,75	28,36	12,22	
20,26	11,84	16,60	63,10	
7,66	27,30	15,90	15,45	26,13
8,70	23,47	29,41	16,10	43,06
3,24	84,50	27,91	17,83	163,12
3,22	14,07	22,76	18,73	
4,32	13,48	18,01	18,67	32,92
5,18	9,88	49,46	24,98	89,76
12,41	19,57	14,83	13,01	22,51
16,68	23,53	22,71	13,37	49,14

$\bar{x}$  13,00 21,87 30,39 29,07 62,33

SD 7,41 20,22 15,44 29,88 42,90

TABLA XXX. - COMPARACION DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE PACIENTES CON LOS CONTROLES

	Antidiabético- Dieta con azúcares			Insulínicos	Obesos
Glucemia	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	n.s.
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Cu "	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Zn "	n.s.	p < 0,01	p < 0,02	p < 0,001	p < 0,001
Diuresis	p < 0,02	p < 0,02	p < 0,001	n.s.	n.s.
Fe/l. orina	p < 0,001	p < 0,01	n.s.	p < 0,01	p < 0,01
Cu/l. "	n.s.	n.s.	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
Zn/l. "	p < 0,001	p < 0,001	n.s.	p < 0,001	p < 0,001
Fe/24 h. orina	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,02	n.s.	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,001	p < 0,001
Zn/24 h. "	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Zn/Cu sérico	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Zn/Cu urinario	n.s.	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,001	p < 0,001

TABLA XXXI.- COMPARACION CON LOS PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON DIETA

	Antidiabético- con orales	Insulínicos	Obesos
Glucemia	n.s.	p < 0,05	p < 0,001
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.	p < 0,02
Zn "	n.s.	n.s.	n.s.
Diuresis	n.s.	n.s.	n.s.
Fe/l. orina	n.s.	p < 0,001	n.s.
Cu/l. "	n.s.	p < 0,01	p < 0,001
Zn/l. "	p < 0,001	p < 0,01	n.s.
Fe/24 h. orina	n.s.	p < 0,001	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	p < 0,001
Zn/24 h. "	p < 0,01	n.s.	n.s.
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	n.s.	n.s.	p < 0,001

TABLA XXXII.- COMPARACION CON LOS PACIENTES TRATADOS  
CON ANTIDIABETICOS ORALES

	<u>Insulínicos</u>	<u>Obesos</u>
Glucemia	$p < 0,02$	$p < 0,001$
Fe sérico	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	$p < 0,01$
Zn "	n.s.	n.s.
Diuresis	$p < 0,01$	n.s.
Fe/l. orina	$p < 0,001$	n.s.
Cu/l. "	$p < 0,01$	$p < 0,001$
Zn/l. "	$p < 0,001$	$p < 0,01$
Fe/24 h. orina	$p < 0,001$	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	$p < 0,001$
Zn/24 h. "	$p < 0,01$	$p < 0,02$
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	n.s.	$p < 0,01$

TABLA XXXIII.- COMPARACION CON LOS PACIENTES INSULIN-  
DEPENDIENTES

	<u>Obesos</u>
Glucemia	$p < 0,001$
Fe sérico	n.s.
Cu "	n.s.
Zn "	n.s.
Diuresis	$p < 0,001$
Fe/1. orina	$p < 0,001$
Cu/1. "	$p < 0,01$
Zn/1. "	$p < 0,01$
Fe/24 h. orina	$p < 0,001$
Cu/24 h. "	$p < 0,001$
Zn/24 h. "	n.s.
Zn/Cu sérico	n.s.
Zn/Cu urinario	$p < 0,01$



TABLA XXV.- HIERRO SERICO MUJERES

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
32,05	29,11	24,53	15,93	17,19
28,11	16,47	32,59	20,77	20,05
21,66	22,56	31,33	22,20	20,41
32,41	34,92	16,44	19,69	32,23
21,13	24,35	19,34	10,20	33,84
25,96	37,24	23,30	30,83	33,18
13,43	17,19	17,87	29,19	20,05
19,69	27,93	21,31	15,04	20,41
13,61	17,16	20,77	15,40	21,49
21,48	23,99	24,53	31,16	29,36
	27,22	24,53	15,04	20,77
	15,93	16,47	30,80	26,86
	22,38	26,50	22,20	20,41
	15,93			22,38
				23,28
				17,19

$\bar{x}$	22,95	23,74	23,03	21,41	23,69
SD	6,99	6,96	5,11	7,13	5,57

VARONES

23,93	20,05	21,84	21,84	26,86
17,90	10,02	17,28	10,56	21,49
24,17	25,18	17,90	39,75	22,02
27,39	26,53	20,05	27,57	24,35
21,49	25,01	18,80	31,16	
26,50	26,53	60,35	15,04	
21,49		19,52	39,75	
27,39				
18,98				
24,35				

$\bar{x}$	23,75	22,22	24,24	26,52	23,68
SD	3,64	6,43	16,26	11,40	2,45

TABLA XXVI. - COBRE SERICO: MUJERES  
Antidiabético

Controles	Dieta	cos orales	Insulínicos	Obesos
20,30	26,75	21,08	22,66	29,11
19,83	23,29	20,77	22,34	36,82
25,18	28,64	22,34	21,56	22,03
15,10	18,44	21,08	37,77	28,95
17,08	21,08	22,50	28,01	22,50
19,83	20,77	25,18	18,88	29,11
22,97	27,61	22,03	22,97	27,85
24,39	24,70	24,86	25,32	15,73
16,68	30,84	20,14	22,82	34,62
22,97	13,22	21,24	25,49	30,53
	15,73	24,07	25,81	30,37
	25,18	27,06	21,56	28,95
	18,88	20,77	21,90	23,60
	28,17			22,03
				25,18
				26,75

$\bar{x}$ 20,43	23,09	22,54	24,39	27,13
SD 3,42	5,24	2,10	4,65	5,20

## VARONES

14,16	20,77	26,44	32,10	24,70
18,88	19,51	20,77	22,03	31,00
20,46	24,23	18,88	25,18	14,16
18,88	18,09	20,77	27,06	27,54
18,41	18,88	20,77	22,34	
15,10	21,08	23,44	29,74	
16,52		24,23	16,05	
23,60				
21,24				
19,98				

$\bar{x}$ 18,72	20,42	22,18	24,92	24,35
SD 22,86	2,17	2,60	5,37	7,26





TABLA XXXVIII. - DIURESIS: MUJERES  
Antidiabético-

Controles	Dieta	cos orales	Insulínicos	Obesos
925	1500	1500	2200	1100
1500	2350	1300	1800	950
1200	3750	1100	2100	1225
1200	1100	725	2125	1150
900	990	2000	1600	900
1000	2050	1450	2000	1900
1115	1900	800	2550	1650
1020	1800	795	1750	1550
680	750	1400	1440	1250
1040	1350	1850	1360	940
	1410	1150	1750	650
	1515	1550	1150	1600
	1050	2300	1425	1440
	800			1300
				1600
				1500
$\bar{x}$ 1058,00	1593,92	1378,46	1788,46	1290,93
SD 218,48	780,52	478,33	396,62	332,26
VARONES				
1370	1158	1500	1710	2180
1860	1400	2500	2000	1350
725	1850	1800	1950	2350
1000	1500	1158	1800	1200
1000	1600	800	2000	
1530	1550	1150	2550	
1550		2000		
1300				
1080				
1370				
$\bar{x}$ 1278,50	1509,66	1558,28	2072,85	1770,00
SD 332,19	228,64	583,90	327,09	579,02

TABLA XXXIX. - EXCRECION DE HIERRO EN URINA POR LITRO: MUJERES

Controles	Antidiabéticos			Insulínicos	Obesos
	Dieta	cos orales			
1,25	0,00	0,00		2,40	0,00
3,22	1,43	0,00		1,50	0,53
5,37	0,00	0,00		3,05	2,53
1,61	0,71	0,71		3,18	1,96
1,17	1,29	0,00		1,35	0,35
1,43	0,00	0,35		6,80	1,79
1,07	1,43	2,29		1,79	1,79
3,22	0,00	2,86		3,58	3,58
6,08	1,25	1,43		3,40	0,00
1,61	1,47	0,35		6,80	0,00
	1,25	0,35		1,71	0,00
	0,17	1,25		1,07	0,35
	0,71	1,25		6,23	0,00
	1,25				1,61
					1,79
					3,58
$\bar{x}$ 2,60	0,78	0,83		3,29	1,22
SD 1,82	0,62	0,93		2,05	1,25
VARONES					
8,23	1,25	0,00		3,40	1,61
2,32	0,00	0,40		1,35	0,53
2,18	1,07	1,80		2,35	0,00
1,61	1,79	1,25		1,95	0,53
1,07	1,25	1,80		1,07	
1,79	0,00	3,93		3,58	
0,72		1,61		1,35	
2,32					
3,22					
0,79					
$\bar{x}$ 2,41	0,89	1,54		2,15	0,66
SD 2,18	0,73	1,26		1,01	0,67

TABLA XL.- EXCRECION DE COBRE EN ORINA POR LITRO: MUJERES  
 Antidiabético-

Controles	Dieta	cos orales	Insulínicos	Obesos
0,94	0,31	1,25	0,47	0,62
0,62	1,57	1,25	0,78	1,10
2,20	0,47	1,25	1,13	0,00
1,41	2,04	1,57	0,15	0,31
0,94	1,41	0,94	0,31	0,15
0,63	1,25	0,51	0,94	0,31
2,18	1,57	1,25	0,92	0,62
2,04	2,36	1,25	1,03	0,94
1,57	1,25	1,41	0,66	0,00
1,10	1,41	1,25	1,25	0,00
	1,10	1,10	0,94	0,47
	0,31	2,83	0,94	0,15
	2,36	1,25	0,98	0,00
	1,25			0,94
				0,31
				0,94

$\bar{x}$	1,36	1,33	1,31	0,80	0,42
SD	0,61	0,65	0,51	0,32	0,38

## VARONES

2,20	1,25	0,31	1,25	0,47
0,62	2,77	2,20	0,94	0,47
1,57	0,94	0,94	1,41	0,94
1,10	1,41	1,25	0,31	0,47
1,26	1,41	1,25	1,03	
0,78	0,94	1,57	0,31	
1,10		0,94	1,57	
2,04				
2,83				
0,79				

$\bar{x}$	1,42	1,45	1,20	0,97	0,58
SD	0,72	0,67	0,58	0,50	0,23

TABLA XLI.- EXCRECION DE ZINC EN ORINA POR LITRO: MUJERES  
 Antidiabético-

Controles	Dieta	cos grales	Insulínicos	Obesos
20,50	22,02	46,85	20,34	28,14
6,57	15,81	27,38	13,82	46,50
13,61	12,23	46,35	13,20	12,23
18,96	16,21	45,89	19,83	20,34
16,37	24,26	37,89	19,33	20,80
15,76	16,82	31,77	14,53	30,59
7,03	16,82	29,79	14,78	31,66
8,82	20,99	35,33	18,35	20,34
8,10	22,02	22,39	18,96	12,08
13,61	16,67	36,73	23,43	19,42
	25,81	30,59	23,34	19,88
	25,66	41,91	12,23	24,47
	23,25	28,35	13,05	19,12
	24,47			30,90
				27,53
				21,11

$\bar{x}$	12,96	20,21	35,47	17,32	24,06
SD	5,10	4,35	7,97	3,91	8,45

## VARONES

18,96	20,65	21,56	14,53	10,40
18,05	25,39	35,68	13,30	35,79
24,17	25,53	20,70	11,32	24,47
17,59	19,78	20,65	14,07	22,94
17,74	18,96	28,45	20,49	
15,76	22,02	28,20	18,41	
8,41		46,50	19,17	
17,74				
9,17				
13,16				

$\bar{x}$	16,07	22,05	28,82	15,89	23,40
SD	4,72	2,82	9,53	3,44	10,39

TABLA XLII.- EXCRECION DE HIERRO EN ORINA POR DIA: MUJERES

Controles	Dieta	Antidiabéticos orales	Insulínicos	Obesos
1,15	0,00	0,00	5,28	0,00
4,63	3,36	0,00	2,70	0,50
6,44	0,00	0,00	6,40	2,84
1,93	0,78	0,51	6,75	2,25
1,05	1,27	0,00	2,16	0,31
1,43	0,00	0,50	13,60	3,40
1,19	2,71	1,83	4,56	2,86
3,28	0,00	2,27	6,26	5,54
4,13	0,93	2,00	4,89	0,00
1,67	1,98	0,64	9,24	0,00
	1,76	0,40	2,99	0,00
	0,25	1,93	1,23	0,56
	0,74	2,87	8,87	0,00
	1,00		2,09	2,68
				5,72

$\bar{x}$	2,71	1,05	0,99	5,76	1,79
SD	1,87	1,06	1,02	3,38	1,94

## VARONES

11,27	1,44	0,00	5,81	3,50
4,31	0,00	1,00	2,70	0,71
1,58	1,97	3,24	4,58	0,00
1,61	2,68	1,44	3,51	0,63
1,07	2,00	1,44	2,14	
2,73	0,00	4,51	9,12	
1,11		3,22	3,37	
3,01				
3,47				
0,98				

$\bar{x}$	3,11	1,34	2,12	4,46	1,21
SD	3,08	1,11	1,57	2,38	1,55



TABLA XLIII. - EXCRECIÓN DE COBRE EN ORINA POR DIA: MUJERES

Controles	Antidiabéticos			Insulínicos	Obesos
	Dieta	cos orales			
0,86	0,46	1,87		1,03	0,68
0,93	3,68	1,62		1,40	1,04
2,64	1,76	1,37		2,37	0,00
1,69	2,24	1,13		0,31	0,35
0,84	1,39	1,88		0,49	0,13
0,63	2,56	0,73		1,88	0,58
2,43	2,98	1,00		2,34	0,99
2,08	4,24	0,99		1,80	1,45
1,06	0,93	1,97		0,95	0,00
1,14	1,90	2,31		1,70	0,00
	1,55	1,26		1,64	0,30
	0,46	4,38		1,08	0,24
	2,47	2,87		1,39	0,00
	1,00				1,22
					0,46
					1,50
$\bar{x}$ 1,43	1,97	1,79		1,41	0,55
SD 0,72	1,14	0,97		0,63	0,52
VARONES					
3,01	1,44	0,46		2,13	1,02
1,15	3,87	5,50		1,88	0,63
1,13	1,73	1,69		2,74	2,20
1,10	2,11	1,44		0,55	0,56
1,26	2,25	1,00		2,06	
1,19	1,45	1,80		0,79	
1,70		1,88		3,92	
2,65					
3,05					
1,08					
$\bar{x}$ 1,73	2,14	1,96		2,01	1,10
SD 0,83	0,90	1,63		1,14	0,75

TABLA XLIV.- EXCRECION DE ZINC EN ORINA POR DIA: MUJERES

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
19,24	33,03	70,27	44,74	30,95
9,85	37,15	35,59	24,87	44,17
16,33	45,86	50,98	27,72	14,98
22,75	17,83	33,27	42,13	23,29
14,73	24,01	75,78	30,92	18,72
15,76	34,48	46,06	29,06	58,12
7,83	31,95	23,83	37,68	50,65
8,99	37,78	28,08	32,11	31,52
5,50	16,51	31,34	27,30	15,10
14,15	22,50	67,95	31,74	18,25
	36,39	35,17	40,98	12,92
	38,87	64,96	14,06	39,15
	24,41	65,20	18,59	27,53
	19,57			40,17
				41,29
				33,67
$\bar{x}$ 13,51	30,02	48,34	30,91	31,28
SD 5,40	9,10	18,38	8,96	13,61

VARONES				
25,97	23,91	32,34	24,84	22,67
33,57	35,54	89,20	26,60	48,31
17,52	47,23	37,26	22,07	57,50
17,59	29,67	23,91	25,32	27,52
17,74	30,33	22,76	40,98	
24,11	34,13	32,43	46,94	
13,03		93,00	47,92	
23,06				
9,90				
18,02				
$\bar{x}$ 20,05	33,46	47,27	33,52	39,00
SD 6,81	7,87	30,38	11,28	16,60



TABLA ALV. - REACCION  $\Delta n/Cu$  SÉRICO: MUJERES

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
1,65	0,74	1,42	0,89	0,73
1,06	1,03	0,87	0,72	0,47
0,47	1,20	1,06	1,01	0,80
1,31	1,03	0,89	0,38	0,89
1,75	0,86	0,72	0,64	0,81
1,77	1,22	0,52	2,00	0,68
1,27	0,69	0,63	1,13	0,79
0,81	0,43	0,74	0,65	1,36
1,27	0,73	1,38	0,84	0,60
0,82	2,22	0,59	1,41	0,73
	2,11	1,13	0,48	0,49
	1,04	0,79	0,85	0,84
	0,86	1,30	0,76	0,87
	0,91			0,97
				0,72
				0,98

$\bar{x}$	1,21	1,07	0,92	0,90	0,79
SD	0,43	0,50	0,30	0,42	0,21

## VARONES

2,27	0,80	0,63	1,12	0,80
1,26	0,92	1,14	0,77	0,51
1,56	0,75	1,43	0,40	1,82
1,13	1,54	0,80	1,00	0,80
1,89	0,98	0,79	1,10	
1,67	1,66	1,34	0,39	
1,80		1,02	1,15	
1,32				
1,46				
1,37				

$\bar{x}$	1,57	1,10	1,02	0,84	0,98
SD	0,34	0,39	0,29	0,33	0,57

TABLEA ALVI. - RELACION  $\Delta H/CU$  URINFARIO: MUJERES

Controles	Dieta	Antidiabéticos orales	Insulínicos	Obesos
22,37	71,80	37,57	43,43	45,51
10,59	10,09	21,96	17,76	42,47
6,18	26,05	37,21	11,69	66,82
13,46	7,95	29,44	135,94	144,00
17,53	17,27	40,30	63,10	100,20
25,01	13,46	63,09	15,45	51,16
3,22	10,72	23,83	16,10	21,73
4,32	8,91	28,36	17,83	43,06
5,18	17,75	15,90	18,73	163,12
12,41	11,85	29,41	18,67	32,92
	23,47	27,91	24,98	89,76
	84,50	14,83	13,01	22,51
	19,57	22,71	13,37	
	23,53			

$\bar{x}$	12,02	24,77	30,19	31,54	68,60
SD	7,66	23,46	12,59	34,57	46,54

VARONES

8,62	16,60	70,30	11,66	22,22
29,19	9,18	16,21	14,14	76,68
15,50	27,30	22,04	8,05	26,13
15,99	14,07	16,60	46,03	49,14
14,07	13,48	22,76	19,89	
20,26	9,88	18,01	59,41	
7,66		49,46	12,22	
8,70				
3,24				
16,68				

TABLA XLVII. - COMPARACION DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE MUJERES CON LAS CONTROLES

	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
Glucemia	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	n.s.
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.	p < 0,05	p < 0,01
Zn "	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diuresis	p < 0,05	n.s.	p < 0,001	n.s.
Fe/l. orina	p < 0,01	p < 0,01	n.s.	p < 0,05
Cu/l. "	n.s.	n.s.	p < 0,01	p < 0,001
Zn/l. "	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,05	p < 0,01
Fe/24 h. orina	p < 0,02	p < 0,02	p < 0,02	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,01
Zn/24 h. "	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.	n.s.	p < 0,01
Zn/Cu urinario	n.s.	p < 0,001	n.s.	p < 0,01

TABLA XLVIII.- COMPARACION DE LOS DISTINTOS GRUPOS DE VARONES CON LOS CONTROLES

	Antidiabético-		
	Dieta	cos orales	Insulínicos Obesos
Glucemia	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001 n.s.
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s. n.s.
Cu "	n.s.	p < 0,05	p < 0,01 n.s.
Zn "	p < 0,001	p < 0,02	p < 0,02 p < 0,01
Diuresis	n.s.	n.s.	p < 0,001 n.s.
Fe/l. orina	n.s.	n.s.	n.s. n.s.
Cu/l. "	n.s.	n.s.	n.s. p < 0,05
Zn/l. "	p < 0,02	p < 0,01	n.s. n.s.
Fe/24 h. orina	n.s.	n.s.	n.s. n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	n.s. n.s.
Zn/24 h. "	p < 0,01	p < 0,02	p < 0,01 p < 0,01
Zn/Cu sérico	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,001 p < 0,05
Zn/Cu urinario	n.s.	p < 0,05	n.s. p < 0,01

TABLA XLIX.- COMPARACION CON LAS MUJERES Y VARONES TRATADOS CON DIETA

	Antidiabéticos orales		Insulínicos		Obesos	
	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
Glucemia	n.s.	n.s.	p<0,02	n.s.	p<0,001	p<0,01
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,05	n.s.
Zn "	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diuresis	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,01	n.s.	n.s.
Fe/l. orina	n.s.	n.s.	p<0,001	p<0,05	n.s.	n.s.
Cu/l. "	n.s.	n.s.	p<0,02	n.s.	p<0,001	p<0,05
Zn/l. "	p<0,001	n.s.	n.s.	p<0,01	n.s.	n.s.
Fe/24 h. orina	n.s.	n.s.	p<0,001	p<0,02	n.s.	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,001	n.s.
Zn/24 h. "	p<0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,01	p<0,05

TABLA L.- COMPARACION CON LAS MUJERES Y VARONES TRATADOS CON ANTI-  
DIABETICOS ORALES

	Insulínicos		Obesos	
	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
Glucemia	n.s.	n.s.	p<0,001	p<0,05
Fe sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.	p<0,01	n.s.
Zn "	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Diuresis	p<0,05	n.s.	n.s.	n.s.
Fe/l. orina	p<0,001	n.s.	n.s.	n.s.
Cu/l. "	p<0,01	n.s.	p<0,001	n.s.
Zn/l. "	p<0,001	p<0,01	p<0,001	n.s.
Fe/24 h. orina	p<0,001	n.s.	n.s.	n.s.
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.	p<0,001	n.s.
Zn/24 h. "	p<0,01	n.s.	p<0,01	n.s.
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	n.s.	n.s.	p<0,01	n.s.

TABLA LI.- COMPARACION CON LAS MUJERES Y VARONES INSU-  
LIN DEPENDIENTES

	Obesos	
	Mujeres	Varones
Glucemia	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Fe sérico	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.
Zn "	n.s.	n.s.
Diuresis	$p < 0,01$	n.s.
Fe/1. orina	$p < 0,01$	$p < 0,05$
Cu/1. "	$p < 0,01$	n.s.
Zn/1. "	$p < 0,02$	n.s.
Fe/24 h. orina	$p < 0,001$	$p < 0,05$
Cu/24 h. "	$p < 0,001$	n.s.
Zn/24 h. "	n.s.	n.s.
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	$p < 0,05$	n.s.

TABLA LII.- VALORES MEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PACIENTES

DIABÉTICOS CONTROLADOS

	Dieta		Antidiabéticos orales	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Glucemia	126,66	16,32	125,00	15,16
Fe sérico	24,05	7,01	20,80	5,05
Cu "	22,20	5,78	22,86	2,38
Zn "	20,20	6,29	18,73	6,82
Diuresis	1323,33	446,16	1800,00	408,65
Fe/l. orina	1,02	0,57	0,18	0,20
Cu/l. "	1,67	0,43	1,07	0,67
Zn/l. "	19,90	3,86	35,08	8,28
Fe/24 h. orina	1,29	0,94	0,35	0,42
Cu/24 h. "	2,29	1,17	2,12	1,80
Zn/24 h. "	25,60	7,71	63,60	20,74
Zn/Cu sérico	1,01	0,62	0,83	0,36
Zn/Cu urinario	13,10	4,71	26,89	10,57



TABLA LIII. - VALORES MEDIOS Y DESVIACION STANDARD DE LOS PACIENTES

## DIABETICOS NO CONTROLADOS

	Dieta		Antidiabéticos orales	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
Glucemia	204,21	41,23	197,85	45,77
Fe sérico	22,95	6,77	24,60	11,50
Cu "	22,33	4,33	22,22	2,22
Zn "	24,05	5,98	22,43	5,32
Diuresis	1673,78	717,90	1287,71	480,48
Fe/l. orina	0,72	0,66	1,46	1,08
Cu/l. "	1,23	0,69	1,36	0,46
Zn/l. "	21,13	4,11	32,32	9,34
Fe/24 h. orina	1,08	1,13	1,83	1,33
Cu/24 h. "	1,90	1,02	1,74	0,91
Zn/24 h. "	33,39	8,25	41,69	21,49
Zn/Cu sérico	1,11	0,40	1,01	0,26
Zn/Cu urinario	25,62	23,20	31,89	17,24

TABLA LIV. - COMPARACION ENTRE LOS PACIENTES NO INSULIN-DEPENDIENTES

CONTROLADOS Y NO CONTROLADOS

	<u>Dieta</u>	<u>Antidiabéticos orales</u>
Glucemia	p < 0,001	p < 0,01
Fe sérico	n.s.	n.s.
Cu "	n.s.	n.s.
Zn "	n.s.	n.s.
Diuresis	n.s.	p < 0,05
Fe/l. orina	n.s.	p < 0,02
Cu/l. "	n.s.	n.s.
Zn/l. "	n.s.	n.s.
Fe/24 h. orina	n.s.	p < 0,02
Cu/24 h. "	n.s.	n.s.
Zn/24 h. "	n.s.	p < 0,05
Zn/Cu sérico	n.s.	n.s.
Zn/Cu urinario	n.s.	n.s.

TABLA LV.- HIERRO, COBRE Y ZINC EN LOS MEDICAMENTOS

	Hierro	Cobre	Zinc
Daonil	0,08	0,03	0,03
Euglucón-5	0,09	0,03	0,31
Silubín	1,05	0,02	0,04
Diabis	1,09	0,03	0,62
Insulina Monoretard	0,71	0,47	197,03
Insulina NPH	0,17	1,25	95,60
Potasion	32,23	3,30	8,26
Sacarina	0,00	0,00	0,01

La concentración de estos oligoelementos, se ha expresado en  $\mu\text{M}$  por litro en las Insulinas y en el Potasio y en  $\mu\text{M}$  por comprimidos en los medicamentos con esta forma farmacéutica.

TABLA LVI.- HIERRO, COBRE Y ZINC EN LOS ALIMENTOS

	Hierro	Cobre	Zinc
Agua	0,17	0,00	3,21
Café solo s/azúcar	48,88	2,20	12,69
Café con leche común s/azúcar	37,24	1,88	27,53
Café con leche descremada s/azúcar	40,37	1,96	23,75
Consomé sin grasa	45,48	4,24	22,79
Consomé de verduras	185,35	6,29	12,08
Croquetas de jamón	178,25	50,15	10,12
Ensalada de lechuga	358,16	11,01	22,94
Ensalada de lechuga y tomate	465,90	26,74	58,12
Filete	465,61	3,14	1239,10
Fruta	89,54	14,16	10,70
Huevo (unidad de 49 g.)	23,28	0,31	8,15
Jamón York	333,10	20,01	51,58
Leche común	6,08	2,04	5,20
Leche descremada	10,02	2,51	26,15

TABLA LVI.- HIERRO, COBRE Y ZINC EN LOS ALIMENTOS (Cont.)

	Hierro	Cobre	Zinc
Manzanilla	7,87	1,57	11,62
Margarina	8,95	0,62	24,47
Miel	89,54	31,47	25,37
Mate	5,37	0,09	39,77
Pen	170,12	34,62	76,01
Pen a la brasa	150,15	25,83	31,52
Patatas fritas	143,26	25,18	33,65
Patatas hervidas	80,50	7,73	11,42
Pescado blanco	148,63	3,93	85,02
Pollo	322,34	47,21	73,56
Queso	71,61	31,47	52,31
Requesón	71,63	22,03	76,48
Sal	617,01	114,32	64,01
Sopa	81,29	7,38	35,99
Té	7,16	2,04	6,11
Verduras	26,86	12,59	73,48
Vino	175,50	6,13	8,16
Yogurt	35,81	2,51	68,83
Zumo de naranja	15,04	9,12	6,31

Los resultados se expresan en  $\mu\text{M/l}$  y  $\mu\text{M/kg}$ .

TABLA LVII.- CONTENIDO DE HIERRO, COBRE Y ZINC EN LAS DIETAS

	Hierro	Cobre	Zinc
Dieta de 300 calorías	128,93	3,25	198,75
Dieta de 500 "	139,29	10,47	228,67
Dieta de 800 "	176,34	13,10	245,06
Dieta de 1000 calorías	141,90	14,24	186,06
Dieta de 1200 "	168,39	11,48	266,33
Dieta de 1500 "	140,85	14,43	219,54
Dieta de 1870 "	229,12	20,25	258,76
Dieta de 2000 "	221,03	21,42	263,68
Dieta de 2300 "	214,29	21,70	245,70
Dieta de 2700 "	397,85	33,60	282,43
Dieta Hídrica	98,70	4,32	17,15

TABLA LVIII.- INGESTA TOTAL DIARIA DE HIERRO

<u>Controles</u>	<u>Dieta</u>	<u>Antidiabéticos orales</u>	<u>Insulínicos</u>	<u>Obesos</u>
176, 34	141, 90	176, 43	141, 90	128, 93
176, 34	176, 34	168, 57	221, 03	168, 39
176, 34	176, 34	141, 98	140, 85	176, 34
176, 34	141, 90	176, 58	141, 90	168, 39
176, 34	397, 85	139, 37	140, 85	176, 34
221, 03	214, 29	168, 57	229, 12	139, 29
176, 34	176, 34	229, 28	140, 85	176, 34
176, 34	140, 85	176, 38	221, 03	176, 34
176, 34	176, 34	143, 03	141, 90	176, 34
176, 34	176, 34	176, 43	221, 03	176, 34
176, 34	176, 34	141, 99	221, 03	176, 34
176, 34	176, 34	140, 94	221, 03	99, 34
176, 34	140, 85	229, 28	214, 29	176, 34
176, 34	176, 34	222, 26	221, 03	99, 34
176, 34	141, 90	176, 47	141, 90	99, 34
176, 34	176, 34	176, 43	229, 12	99, 34
176, 34	176, 34	141, 13	140, 85	176, 34
176, 34	176, 34	168, 55	221, 03	176, 34
168, 39	141, 90	168, 55	140, 85	99, 34
176, 34	176, 34	176, 38	140, 85	176, 34

TABLA LIX.- INGESTA TOTAL DIARIA DE CORREL

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
13, 10	14, 24	13, 13	14, 24	3, 25
13, 10	13, 10	11, 54	21, 42	11, 48
13, 10	13, 10	14, 27	14, 43	13, 10
13, 10	14, 24	13, 19	14, 24	11, 48
13, 10	33, 60	10, 50	14, 43	13, 10
21, 42	21, 70	11, 54	20, 25	10, 47
13, 10	13, 10	20, 31	14, 43	13, 10
13, 10	14, 43	13, 11	21, 42	13, 10
13, 10	13, 10	13, 49	14, 24	13, 10
13, 10	13, 10	13, 13	21, 42	13, 10
13, 10	13, 10	14, 27	21, 42	13, 10
13, 10	13, 10	14, 46	21, 42	4, 38
13, 10	14, 43	20, 31	21, 70	13, 10
13, 10	13, 10	21, 50	21, 42	4, 38
13, 10	14, 24	13, 14	14, 24	4, 38
13, 10	13, 10	13, 13	20, 25	4, 38
13, 10	13, 10	14, 53	14, 43	13, 10
13, 10	13, 10	11, 54	21, 42	13, 10
11, 48	14, 24	11, 54	14, 43	4, 38
13, 10	13, 10	13, 11	14, 43	13, 10



TABLA LX.- INGESTA TOTAL DIARIA DE ZINC

Controles	Dieta	Antidiabético- cos orales	Insulínicos	Obesos
245,06	186,06	245,37	186,20	198,75
245,06	245,06	266,95	263,92	266,33
245,06	245,06	186,09	219,63	245,06
245,06	186,06	245,15	186,23	266,33
245,06	282,43	228,70	219,81	245,06
263,68	245,70	266,95	258,98	228,67
245,06	245,06	258,82	219,81	245,06
245,06	219,54	245,21	263,90	245,06
245,06	245,06	220,78	186,13	245,06
245,06	245,06	245,37	263,75	245,06
245,06	245,06	186,37	264,09	245,06
245,06	245,06	219,57	263,81	17,31
245,06	219,54	258,82	245,79	245,06
245,06	245,06	264,34	263,75	17,31
245,06	186,06	245,52	186,14	17,31
245,06	245,06	245,37	258,86	17,31
245,06	245,06	219,64	219,57	245,06
245,06	245,06	266,39	263,75	245,06
266,33	186,06	266,39	219,69	17,31
245,06	245,06	245,21	219,59	245,06

TABLA LXI.- DETERMINACIONES DE ENZIMAS Y PROTEINAS EN ENFERMOS DIABETICOS TRATA-

DOS EXCLUSIVAMENTE CON DIETA

<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>GOT</u>	<u>GPT</u>	<u>LDH</u>	<u>F.A.</u>	<u>Proteinas totales</u>	<u>Hb</u>
T.D.D.	H	35	38	190	58	7,1	13,9
R.F.M.	H	40	52	180	86	7,3	14,5
J.L.R.	V	28	26	202	113	7,8	18
G.E.S.	V	42	54	191	105	7	14,6
V.H.B.	H	34	25	196	92	7,4	14,4
A.M.N.	H	30	26	159	90	7,2	12,6
N.L.H.	H	18	16	196	105	7	12,9
R.C.G.	H	20	17	165	87	7,5	14,2
G.M.G.	H	34	69	210	80	7	14,1
C.J.R.	H	24	18	151	110	6,8	13,3
L.P.C.	V	36	59	233	62	7,2	17,8
P.G.C.	H	26	18	170	94	7,5	13,5
L.D.O.	H	30	24	188	103	6,9	14,5
F.G.S.	V	20	19	194	83	8	17,8
U.Q.P.	V	24	28	168	80	7,6	14,1
E.M.P.	H	27	32	180	54	8	14,3
J.G.T.	H	16	15	140	98	7	12,2

TABLA LXII. - DETERMINACIONES LIPIDICAS EN DIABETICOS TRATADOS EXCLUSIVAMENTE

## CON DIETA

Nombre	Sexo	Lípidos totales	Coolesterol	Fosfo- lípidos	Acidos grasos	Trigli- céridos
T.D.D.	H	460	254	10,9	0,51	70
R.F.M.	H	513	325	8,3	1	170
J.L.R.	V	560	225	10,14	0,65	67
G.E.S.	V	740	269	8,5	0,8	278
V.H.B.	H	411	182	9,1	0,4	52
A.M.N.	H	480	172	7,9	0,6	180
N.L.H.	H	468	170	8,5	0,53	118
R.C.G.	H	486	169	9,6	0,7	98
G.M.G.	H	486	162	10,6	0,78	65
C.J.R.	H	439	205	8,5	0,4	92
L.P.C.	V	583	275	11,5	1	220
P.G.C.	H	451	217	9,9	0,54	90
L.D.O.	H	615	257	9,3	0,6	178
F.G.S.	V	367	235	8,7	0,6	77
U.Q.P.	V	594	204	9,5	0,5	105
E.M.P.	H	421	206	9,5	0,5	121
J.G.T.	H	506	209	9,7	0,37	92

TABLA LXIII. - OTROS DATOS SOBRE LOS PACIENTES TRATADOS EXCLUSIVAMENTE

CON DIETA

<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Tiempo de evolución</u>	<u>Nefropatía</u>	<u>Neuropatía</u>	<u>Retinopatía</u>
T.D.D.	H	2 años	-	-	-
R.F.M.	H	6 "	+	+	-
J.L.R.	V	4 "	-	-	-
G.E.S.	V	1 1/2 "	-	-	-
V.H.B.	H	2 "	-	+	-
A.M.N.	H	5 "	-	-	-
N.L.H.	H	2 "	-	-	-
R.C.G.	H	2 "	-	-	-
G.M.G.	H	1 1/2 "	-	-	-
C.J.R.	H	3 "	+	+	+
L.P.C.	V	8 "	-	+	+
P.G.C.	H	8 "	-	-	-
L.D.O.	H	1 "	-	-	-
F.G.S.	V	1 "	-	-	-
U.Q.P.	V	3 "	-	-	-
E.M.P.	H	3 "	-	-	-
J.G.T.	H	4 "	-	-	-

- No padece  
+ Leve

TABLA LXIV. - DETERMINACIONES DE ENZIMAS Y PROTEINAS EN PACIENTES DIABETICOS CON

TERAPIA ORAL

Nombre	Sexo	GOT	GPT	LDH	F.A.	Proteinas totales	Hb
F.A.S.	H	31	41	150	94	7,1	14,5
A.M.G.	V	20	26	296	80	7	14,3
P.A.M.	H	18	22	160	74	6,9	14,2
A.S.G.	V	43	33	230	93	8	16,3
A.G.M.	H	32	25	209	73	7,5	13,7
E.G.C.	H	21	15	205	74	7,7	13,5
J.L.L.	V	28	26	202	113	7,9	18
A.S.R.	H	51	89	187	112	7,8	15
J.M.O.	H	24	37	151	82	7,1	15,3
I.G.M.	V	20	24	138	59	6,9	16,4
J.R.S.	V	17	14	181	90	6,2	15,3
M.R.T.	H	66	89	246	122	7,2	16,2

TABLA LXV. - DETERMINACIONES LIPIDICAS EN PACIENTES TRATADOS CON ANTIDIABETICOS

ORALES

Nombre	Sexo	Lípidos totales	Colesterol	Fosfo- lípidos	Ácidos grasos	Trigli- cáridos
F.A.S.	H	474	182	8,8	0,7	92
A.M.G.	V	380	200	9,4	0,8	84
P.A.M.	H	500	147	7,6	0,4	78
A.S.G.	V	340	150	9,2	0,84	105
A.G.M.	H	602	255	11	0,33	112
E.G.C.	H	704	285	9,76	0,87	192
J.L.L.	V	561	229	10,14	0,68	67
A.S.R.	H	417	170	8,4	0,45	118
J.M.O.	H	805	285	11,6	0,63	201
I.G.M.	V	512	236	9,1	0,75	145
J.R.S.	V	459	207	8,8	0,71	117
M.R.T.	H	480	169	9,27	0,54	125

TABLA LXVI.- OTROS DATOS SOBRE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ORAL

Nombre	Sexo	Tiempo de evolución	Nefropatía	Neuropatía	Retinopatía
F.A.S.	H	8 años	-	+	+
A.M.G.	V	1 "	-	-	-
P.A.M.	H	3 "	-	-	-
A.S.G.	V	1 "	-	-	-
A.G.M.	H	9 "	-	-	+
E.G.C.	H	10 "	+	+	++
J.L.L.	V	3 "	-	+	+
A.S.R.	H	6 "	-	+	+
J.M.O.	H	12 "	-	+	+
I.G.M.	V	6 "	-	+	-
J.R.S.	V	11 "	+	+	+
M.R.T.	H	5 "	-	-	-

- No padece  
+ Leve  
++ Grave

TABLA LXVII. - DETERMINACIONES DE ENZIMAS Y PROTEINAS EN LOS PACIENTES

INSULIN-DEPENDIENTES

Nombre	Sexo	GOT	GPT	LDH	F.A.	Proteinas totales	Hb
V.P.B.	V	32	25	138	90	6,5	14,8
J.C.M.	V	30	38	147	110	5,2	12,5
A.G.G.	H	27	31	127	85	6,8	13,8
I.G.C.	H	28	30	180	70	7,3	11,75
J.T.T.	H	22	33	172	63	7,5	12,2
S.H.M.	V	31	26	165	71	6,6	15,8
J.P.C.	V	24	28	176	87	6,1	15
I.C.F.	H	22	31	150	65	6,7	13,5
M.Q.F.	V	56	20	217	92	7,1	15,6
J.R.R.	H	24	12	161	82	6,9	13,2



TABLA LXVIII.- DETERMINACIONES LIPIDICAS EN LOS DIABETICOS INSULIN-DEPENDIENTES

Nombre	Sexo	Lípidos totales	Colesterol	Fosfo- lípidos	Acidos grasos	Trigli- céridos
V.P.B.	V	545	105	11,2	0,85	97
J.C.M.	V	667	205	9,5	0,72	245
A.G.G.	H	459	262	11,16	0,80	74
I.G.C.	H	516	223	10,14	0,59	92
J.T.T.	H	403	148	11,4	0,45	86
S.H.M.	V	429	249	10,8	0,92	52
J.P.C.	V	505	167	10,3	0,80	160
I.C.F.	H	450	198	11,3	0,67	75
M.Q.F.	V	677	271	11,4	0,87	77
J.R.R.	H	594	205	10,5	0,75	90

TABLA LXIX.- OTROS DATOS SOBRE LOS PACIENTES CON TERAPIA INSULINICA

<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Tiempo de evolución</u>	<u>Nefropatía</u>	<u>Neuropatía</u>	<u>Retinopatía</u>
V.P.B.	V	1½ años	-	-	-
J.C.M.	V	27 "	-	-	++
A.G.G.	H	13 "	-	-	+++
I.G.C.	H	18 "	++	++	++
J.T.T.	H	7 "	-	+	-
S.H.M.	V	3½ "	-	-	-
J.P.C.	V	5 "	-	+++	-
I.C.F.	H	18 "	-	-	++
M.Q.F.	V	20 "	-	-	++
J.R.R.	H	½ "	-	-	-

- No padece  
+ Leve  
++ Grave  
+++ Muy grave

TABLA LXX. - DETERMINACIONES DE ENZIMAS Y PROTEINAS EN LOS PACIENTES OBESOS

<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>GOT</u>	<u>GPT</u>	<u>LDH</u>	<u>F.A.</u>	<u>Proteinas totales</u>	<u>Hb</u>
S.M.B.	H	31	27	160	65	6,2	13
T.P.L.	H	25	30	145	70	7,2	14
M.A.C.	H	26	12	150	60	6,9	13,8
R.T.G.	H	25	37	153	72	6,2	14,7
T.R.B.	H	31	28	229	49	7,3	13,4
D.D.A.	H	80	56	152	78	7,1	12,8
C.A.R.	H	20	18	163	72	6,8	14
A.S.M.	H	24	32	197	114	6,8	13,5
A.G.C.	V	25	18	120	25	3,8	15
D.S.M.	H	25	39	176	84	7,1	15,4
R.C.G.	H	45	58	133	65	6,6	14,4
L.R.D.	H	24	15	161	20	6,9	13
C.A.U.	H	24	19	150	46	7,4	12,2
J.S.C.	V	25	14	150	20	6,2	14,7

TABLA LXXI. - DETERMINACIONES LIPIDICAS EN OBESOS

Nombre	Sexo	Lípidos totales	Colesterol	Fosfo- lípidos	Ácidos grasos	Trigli- céridos
S.M.B.	H	600	190	9,13	0,34	195
T.P.L.	H	593	229	10,3	0,7	75
M.A.C.	H	549	267	11,3	0,7	170
R.T.G.	H	494	138	7,6	0,43	67
T.R.Á.	H	602	278	11,6	0,41	65
D.D.A.	H	393	189	11	0,3	85
C.A.R.	H	700	315	12	0,4	112
A.S.M.	H	462	230	10,29	0,35	66
A.G.C.	V	600	229	11	0,35	191
D.S.M.	H	594	188	8,9	0,85	114
R.C.G.	H	370	145	7,8	0,6	80
L.R.D.	H	443	180	8,8	0,75	147
C.A.U.	H	413	175	8,6	0,45	147
J.S.C.	V	600	204	9,5	0,61	106

TABLA LXXII.- OTROS DATOS SOBRE LOS OBESOS

Nombre	Sexo	Tiempo de evolución	Nefropatía	Neuropatía	Retinopatía
S.M.B.	H	3 años	-	-	-
T.P.L.	H	4 "	-	-	-
M.A.C.	H	23 "	-	-	-
R.T.G.	H	17 "	-	-	-
T.R.E.	H	18 "	-	-	-
D.D.A.	H	20 "	-	-	-
C.A.R.	H	16 "	-	-	-
A.S.M.	H	20 "	-	-	-
A.G.C.	V	17 "	-	-	-
D.S.M.	H	13 "	-	-	-
R.C.G.	H	28 "	-	-	-
L.R.D.	H	4 "	-	-	-
C.A.U.	H	4 "	-	-	-
J.S.C.	V	5 "	-	-	-

- No padece

113

III CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS  
=====

## 12.- GENERALIDADES

=====

Antes de expresar las consideraciones sobre los resultados obtenidos, debemos establecer las siguientes puntualizaciones:

1ª Las comparaciones de los pacientes se han efectuado, tanto en el colectivo como en función del sexo, con los controles respectivos en cada caso.

2ª Igualmente, se han comparado los diferentes grupos de pacientes entre sí.

3ª Los diabéticos se han clasificado en función de su tasa de glucemia. Según que sea superior o inferior a 140 mg. %, se les ha considerado como no controlados o controlados respectivamente.

4ª Los pacientes controlados y no controlados de cada grupo, se han comparado entre sí.

5ª En el grupo de insulín dependientes, no se ha podido establecer esta división ya que solo había un enfermo controlado.

6ª Los niveles de oligoelementos en orina, se han expresado por litro y por día, con objeto de observar la posible influencia de la diuresis.

### 13.- CONSIDERACIONES

=====

#### 13.1.- GLUCEMIA

##### 13.1.1.- Controles

En este grupo, el parámetro glucemia es normal, observándose solamente en un caso una ligera elevación.

Las funciones hepática y renal son normales en todos los individuos estudiados, caracterizados por no poseer enfermedad metabólica alguna.

##### 13.1.2.- Diabéticos

En todos los subgrupos de diabéticos, está claramente aumentada la glucemia basal, existiendo tres casos solamente en los que se observa un valor próximo al control, aunque la curva de glucemia es normal.

Como ya se ha dicho anteriormente, se han estudiado las posibles alteraciones metabólicas en función de la glucemia basal, dividiendo cada subgrupo en pacientes controlados y no controlados.

##### 13.1.3.- Obesos

Por el contrario, los obesos mostraron en su mayoría, una glucemia normal. En algunos casos, se observan ligeros aumentos en el valor basal, con curvas de glucemia casi correctas.



### 13.2.- SIDEREMIA

Como puede observarse en la tabla XVIII, tanto en la diabetes como en la obesidad, los niveles de hierro sérico permanecen prácticamente inalterables (Fig. 1), en comparación con el valor control.

Se ha estudiado la posible influencia del sexo (Gráf. 1), resultando ser nula.

En cada grupo de pacientes no insulín dependientes, se ha establecido las correspondientes comparaciones entre individuos controlados y no controlados. Como en el caso anterior, no se aprecian diferencias significativas (Tabla LIV).

Por último se han investigado las posibles relaciones entre los distintos grupos de pacientes (dieta frente a antidiabéticos orales e insulínicos y antidiabéticos orales e insulínicos entre sí). En ningún caso se observan diferencias significativas (Tabla XXXI, XXXII y XXXIII).

### 13.3.- CUPREMIA

#### 13.3.1.- Diabéticos

La concentración de este elemento en suero, experimenta un aumento en los pacientes diabéticos respecto a los controles, aumento que es mayor cuanto más intenso es el tratamiento implantado en cada grupo

(dieta  $p < 0,05$ , antidiabéticos orales  $p < 0,01$  e insulínicos  $p < 0,001$ ) (Fig. 1 y tabla XXX)

Sin embargo, al comparar este elemento en función del sexo, se observa:

a) Aumentos tanto en mujeres como en varones, que no llegan a ser significativos en el caso de los enfermos tratados exclusivamente con dieta (Gráf. 2).

b) En los sometidos a tratamiento con antidiabéticos orales, el aumento solo es significativo en los varones ( $p < 0,05$ ) (Gráf.2).

c) En los insulín dependientes, el incremento ya es significativo en ambos sexos:  $p < 0,05$  en mujeres y  $p < 0,01$  en varones (Gráf.2).

Las diferencias apuntadas según se consideren los grupos completos o divididos por sexos, pueden ser debidas bien al número de pacientes en cada caso, o bien a una significativa influencia del sexo.

De los datos obtenidos, se deduce claramente que en el caso de los diabéticos tratados exclusivamente con dieta, la significación estadística depende fundamentalmente del número de casos. No ocurre lo mismo en los grupos de diabéticos sometidos a terapia oral o a terapia insulínica, ya que la significación es inversamente proporcional al número de casos (7 varones y 13 mujeres en ambos grupos).

No se observen diferencias significativas en los grupos de pacientes no insulínicos, entre indivi-

duos controlados y no controlados (Tablas LII, LIII y LIV).

La comparación entre grupos, al igual que en el caso del hierro, resultó ser no significativa tanto en el colectivo (Tablas XXXI y XXXII), como en función del sexo (Tablas XLIX y L).

#### 13.3.2.- Obesos

En los obesos se observa frente a los controles, un incremento aún mayor que en el caso de los diabéticos (Fig. 1), con una elevada significación ( $p < 0,001$ ). Dicha elevación se detecta así mismo, al establecer la diferencia por sexos, aunque solo es significativa en las mujeres ( $p < 0,01$ ), debido al escaso número de varones (Gráf. 2)

El colectivo de pacientes obesos, mantiene un incremento respecto a los pacientes diabéticos que es significativo frente a los no insulín dependientes (es decir, tratados con dieta y con antidiabéticos orales), no siendo así frente a los insulín dependientes.

Igualmente, la significación que se detecta en las mujeres, frente a los controles, se mantiene al compararles con las diabéticas no insulín dependientes y no en las insulín dependientes (Tablas XLIX, L y LI).

### 13.4.- CINQUEMIA

#### 13.4.1.- Diabéticos

En relación con este oligoelemento, notamos una disminución de su concentración en el suero de los pacientes diabéticos, que es mayor a medida que el tratamiento es más drástico (Fig. 1), siendo solamente significativo respecto a los controles, en los enfermos sometidos a terapia oral e insulínica (Tabla XXX).

Al establecer la diferencia por sexos, se observa una disminución significativa en los varones en todos los casos, cosa que no ocurre con las mujeres (Gráf. 3). En consecuencia, se deduce la influencia del sexo en todos los grupos estudiados.

Los valores obtenidos, tanto en el colectivo como en varones y hembras, no son significativos, al comparar todos los grupos entre sí (Tablas XXXI, XXXII, XLIX y I).

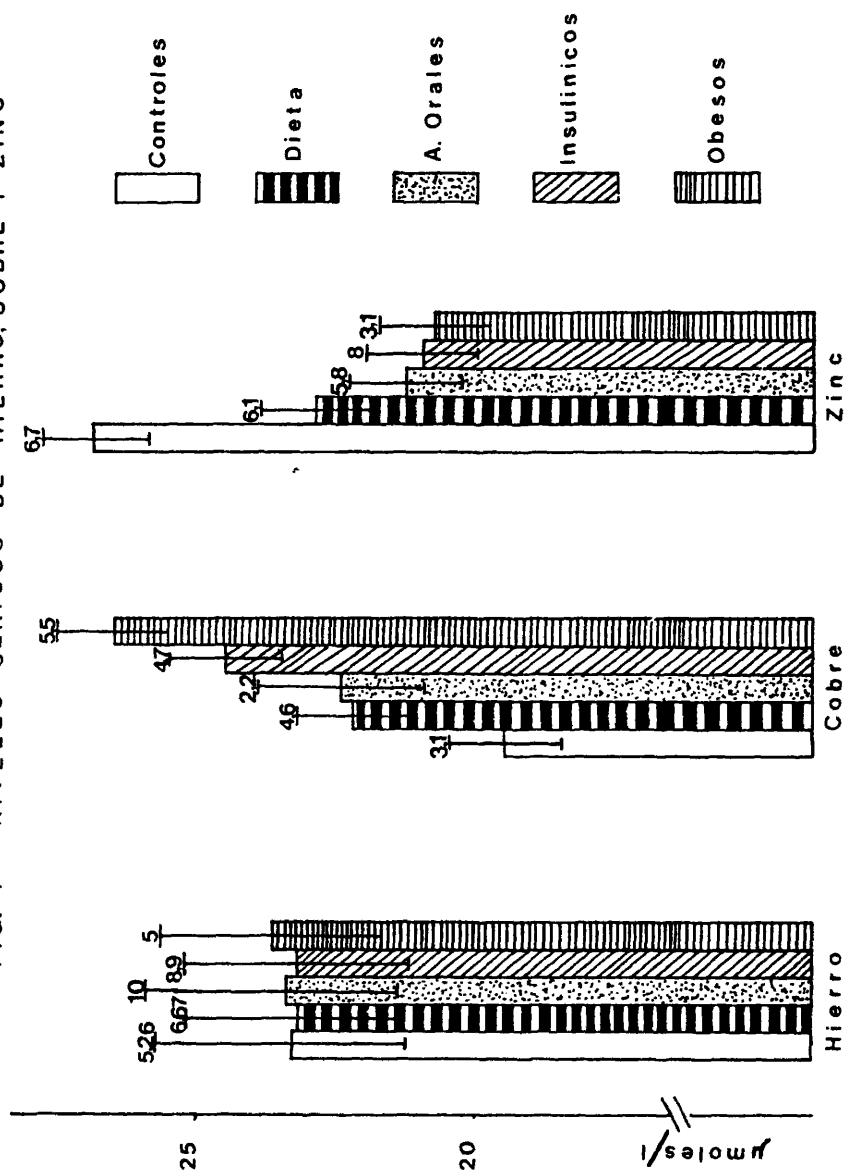
La comparación en los grupos no insulín dependientes según estén o no controlados, no da ninguna significación (Tabla LIV).

#### 13.4.2.- Obesos

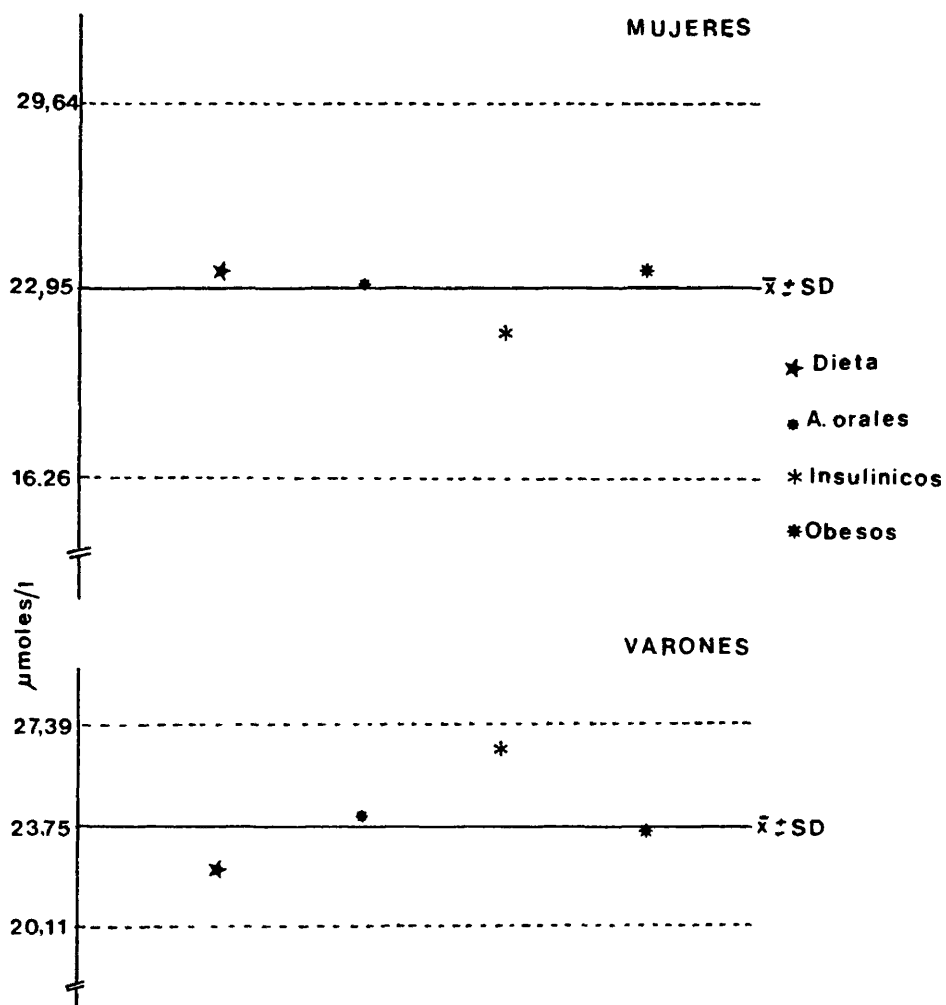
En los obesos existe un descenso de la cinquemia altamente significativo ( $p < 0,001$ , tabla XXX), respecto a los controles.

Apenas existe variación entre la cinquemia

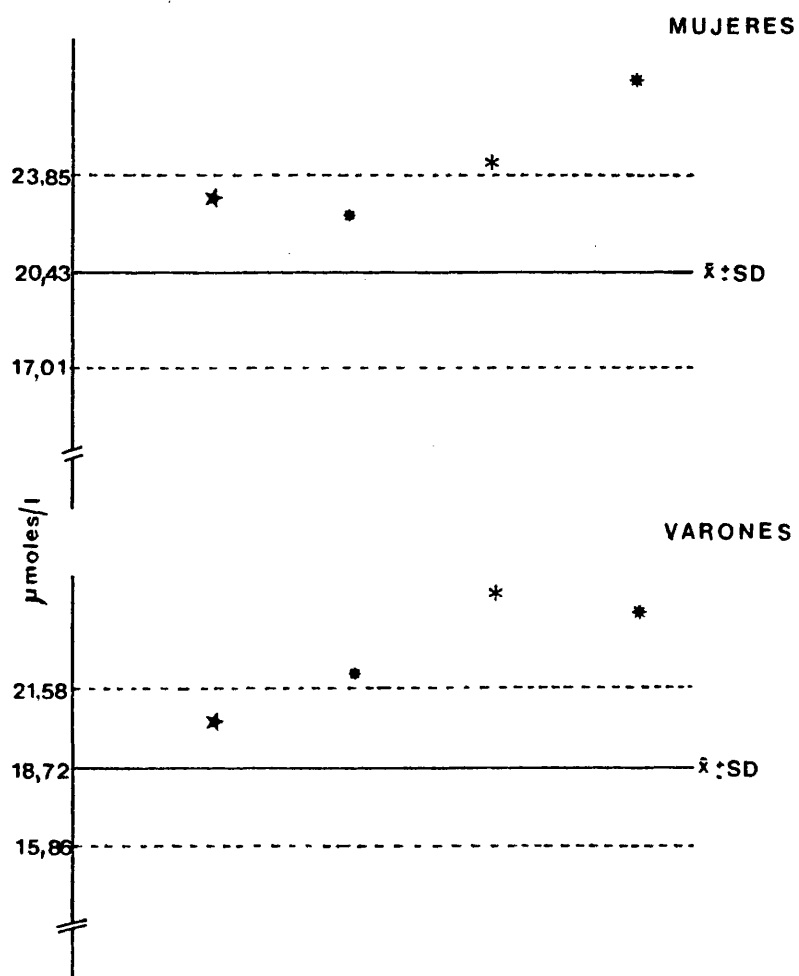
FIG. 1 NIVELES SERICOS DE HIERRO, COBRE Y ZINC



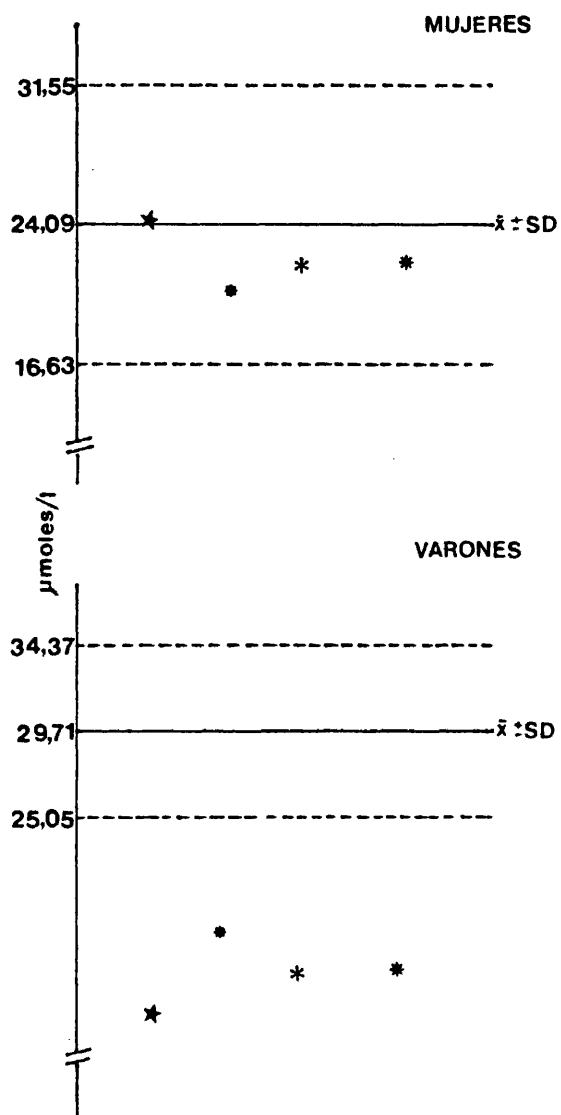
GRAFICA 1. HIERRO SERICO



GRAFICA 2. COBRE SERICO



GRAFICA 3.— ZINC SERICO





de mujeres y varones obesos, siendo solo significativa en los segundos respecto a los controles.

No hay significación en el descenso de este metal en los obesos respecto al grupo de diabéticos (Tablas XXXI, XXXII y XXXIII) tanto en el colectivo, como al dividirlos según el sexo (Tablas XLIX, L y LI).

### 13.5.- DIURESIS

#### 13.5.1.- Diabéticos

La poliuria es una característica de la diabetes y como consecuencia su aumento es significativo en todos los grupos, alcanzándose una máxima significación en los insulín dependientes (Tabla XXX y XXI).

En las mujeres diabéticas se detecta un incremento de este parámetro, pero no llega a ser significativo en los pacientes tratados con antidiabéticos orales. Por el contrario, en los varones, dicho incremento solamente es significativo en los insulín dependientes ( $p < 0,001$ ) (Gráf. 4).

En la observación hecha en los pacientes no insulín dependientes, según estén o no controlados, no se detecta significación alguna sobre la diuresis en los individuos tratados exclusivamente con dieta; por el contrario, en los sometidos a terapia oral, se aprecia un descenso significativo de la diuresis en los pacientes no controlados (Tabla LIV).

En el estudio realizado al comparar los distintos grupos de pacientes diabéticos, solamente se observa una significación de  $p < 0,01$  de los insulínicos frente a los tratados con antidiabéticos orales. Si se examinan estos valores en función del sexo, la significación es positiva en el caso de los varones insulínicos ( $p < 0,01$ ) en relación a los tratados con dieta y en el de mujeres del mismo grupo ( $p < 0,05$ ) frente a los sometidos a terapia oral (Tablas XXXI, XXXII, XLIX y L).

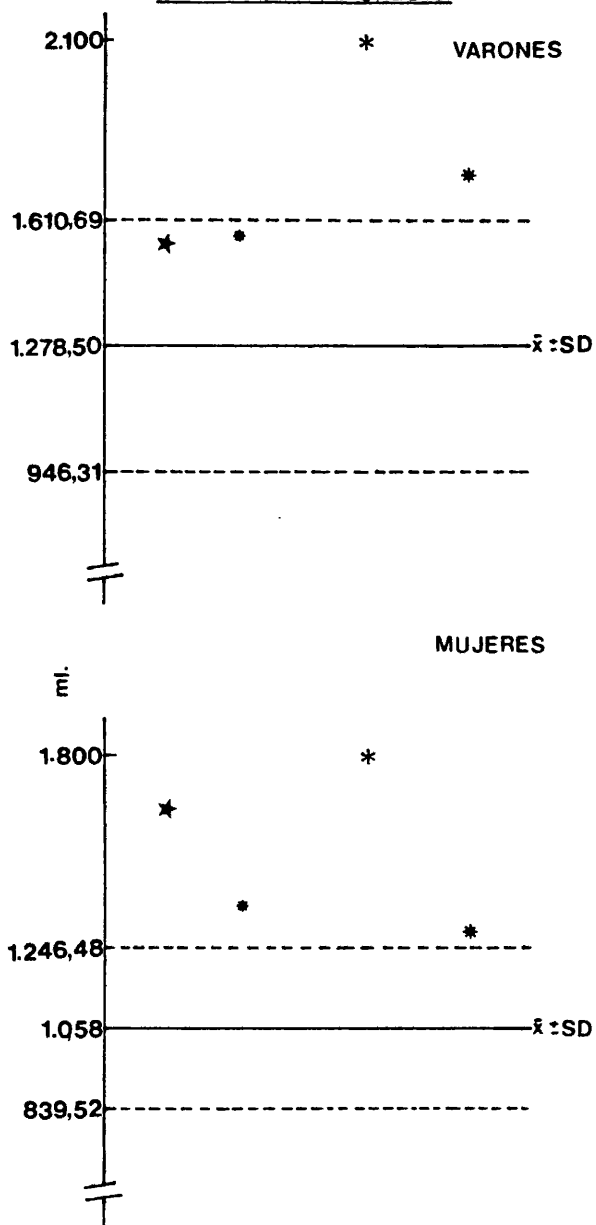
#### 13.5.2.- Obesos

Los obesos presentan una diuresis algo superior a los controles, que no llega a ser significativa ni en el colectivo (Tabla XXX), ni en función del sexo (Gráf. 4).

En este grupo se observa que este parámetro es superior al valor normal e inferior al obtenido en los diabéticos, siendo significativa la diferencia con estos últimos en el subgrupo de los insulín dependientes ( $p < 0,001$ ) (Tabla XXXIII).

Lo mismo ocurre cuando se compara la diuresis de las mujeres obesas (Tabla LI). En el caso de los varones, la diuresis es inferior solamente a la de los pacientes con terapia insulínica, no siendo significativa en ningún caso (Tablas XLIX, L y LI).

GRAFICA 4.— DIURESIS



### 13.6.- SIDERURIA

#### 13.6.1.- Diabéticos

En el grupo de diabéticos objeto de nuestro estudio, los niveles de sideruria por litro, disminuyen considerablemente en comparación con el grupo control en los subgrupos de diabéticos tratados con dieta y con terapia oral. Por el contrario, los pacientes insulín dependientes, muestran un ligero aumento (Fig.2).

Análogas variaciones se observan si consideramos la excreción urinaria de hierro en 24 horas (Fig. 3).

Hay diez casos (5 corresponden a diabéticos tratados con dieta y 5 sometidos a terapia oral), que muestran esideruria (Tablas XXII y XXV).

Las cifras de significación estadística frente a controles, en los pacientes tratados con dieta son:  $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ , según que se compare la sideruria por litro o la excreción en las 24 horas.

En el caso de los diabéticos sometidos a terapia oral, estas cifras son respectivamente  $p < 0,01$  y  $p < 0,05$ . En cuanto a los diabéticos insulín dependientes, la sideruria por litro ligeramente elevada, no es significativa. En cambio, al introducir el factor diuresis, claramente aumentado en este grupo de pacientes, ya se observa una significación estadística con un valor de  $p < 0,02$  (Tablas XXII, XXV y XXX).

Al establecer la posible influencia del sexo, tanto en los niveles de hierro por litro como en los de hierro en las 24 horas, observamos que al comparar las mujeres no insulín dependientes, se mantienen las significaciones arriba apuntadas, aunque en menor grado ( $p < 0,01$  y  $p < 0,02$  para Fe/1 e Fe/24 horas respectivamente, en ambos grupos). Por el contrario, en las mujeres insulín dependientes, se observan las mismas variaciones del colectivo (no significativa para la sideruria por litro y  $p < 0,02$  en las 24 horas) (Tabla XLVII).

En el estudio paralelo realizado en varones, apreciamos la ausencia de significación en todos los grupos comparados, tanto en los valores de hierro por litro como en la sideruria de 24 horas (Tabla XLVIII).

Cuando comparamos los distintos grupos de pacientes diabéticos entre sí, solamente apreciamos una clara significación entre los insulín dependientes y los restantes grupos diabéticos ( $p < 0,001$  en ambos casos), tanto en las cifras por litro como por día (Tablas XXXI y XXXII).

Análogos resultados obtenemos al comparar los distintos grupos de mujeres diabéticas (Tablas XLIX y L).

En el caso de los varones diabéticos, solamente encontramos significación estadística al comparar los insulín dependiente frente a los tratados con dieta, tanto en la sideruria por litro como en la side-

ruria de 24 horas ( $p < 0,05$  y  $p < 0,02$  respectivamente) (Tablas XLIX y L).

Por último, del estudio realizado al dividir los dos grupos de pacientes no insulín dependientes en controlados y no controlados, hemos detectado las siguientes modificaciones:

a) En los pacientes tratados con dieta, los controlados muestran una sideruria más elevada que los no controlados, tanto si se expresa por litro como por orina de 24 horas, no habiendo significación estadística.

b) Por el contrario en el grupo de diabéticos sometidos a terapia oral, los no controlados presentan una sideruria superior a la de los controlados. Además en este caso, este aumento es significativo tanto en la sideruria por litro como en la de 24 horas ( $p < 0,02$  en ambos casos) (Tablas LII, LIII y LIV).

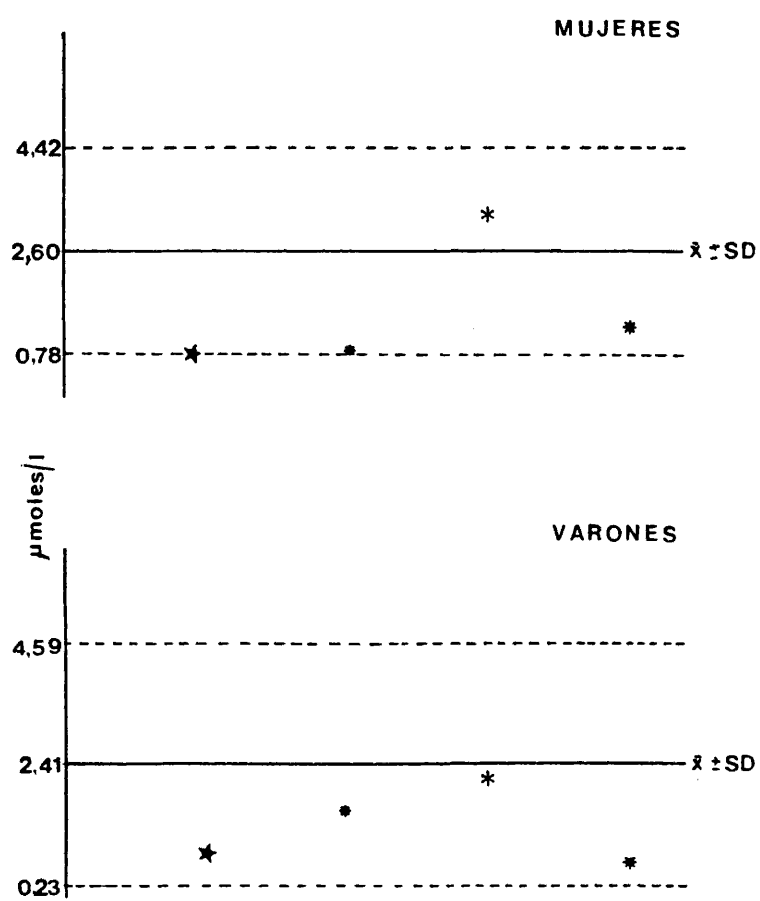
#### 13.6.2.- Obesos

Los obesos tienen una limitada excreción de hierro al compararla con los controles (Fig. 2 y 3).

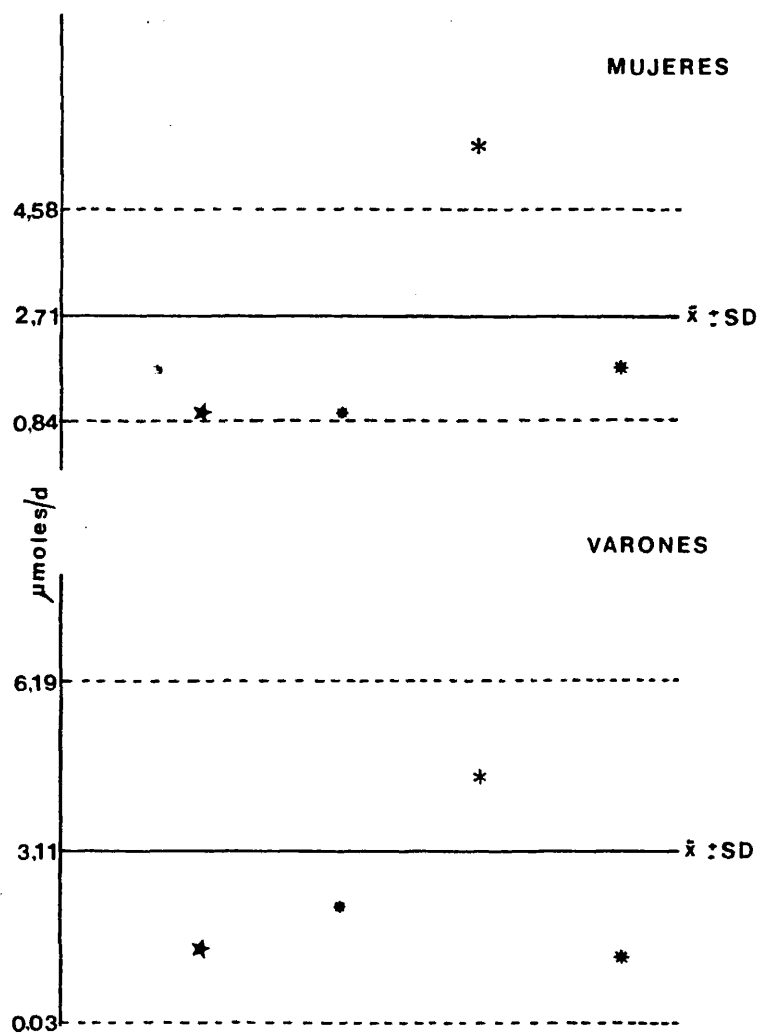
Sin embargo al realizar el análisis estadístico, solamente aparece significación cuando este dato se expresa en términos de litro ( $p < 0,01$ ), debido a la diuresis (Tabla XXX).

Al establecer las diferencias por sexos, observamos un completo paralelismo con lo anteriormente expuesto, en el caso de las mujeres ( $p < 0,05$  para la

GRAFICA 5.— SIDERURIA POR LITRO



GRAFICA 8.- SIDERURIA POR DIA





sideruria por litro y no significación para la excreción en 24 horas). (Gráf. 5 y 8).

En el caso de los varones, no se observa significación para los dos valores de sideruria estudiados. (Gráf. 5 y 8).

De la comparación entre este colectivo de obesos y los distintos grupos de diabéticos, observamos que la excreción de hierro es ligeramente superior a la de los grupos no insulín dependientes aunque sin valor estadístico (Tablas XXXI y XXXII). Por el contrario, frente a los insulín dependientes, es claramente inferior con una significación apreciable ( $p < 0,001$ ), tanto para hierro por litro, como para hierro en 24 horas (Tabla XXXIII).

Por último, al matizar estas diferencias en función del sexo, observamos que en el caso de las mujeres obesas, se mantienen las diferencias frente a las insulín dependientes, tanto en el dato de Fe por litro como en el dato de Fe por día ( $p < 0,01$  y  $p < 0,001$  respectivamente) (Tabla LI). Análogamente las mujeres obesas mantienen una sideruria ligeramente superior frente a los otros dos grupos de diabéticos (no insulín dependientes), que no es significativa (Tablas XLIX y L).

En el caso de los varones, se invierte la elevación mostrada frente a los diabéticos no insulín dependientes, es decir, que los varones obesos presentan unas cifras de hierro por litro y de hierro por día, in-

feriores y no significativas (Tabla XLIX y L).

Frente a los varones insulín dependientes se mantiene la hiposideruria mostrada en el colectivo, siendo significativa para ambos valores de excreción por litro y por día ( $p < 0,05$  en ambos casos) (Tabla LI).

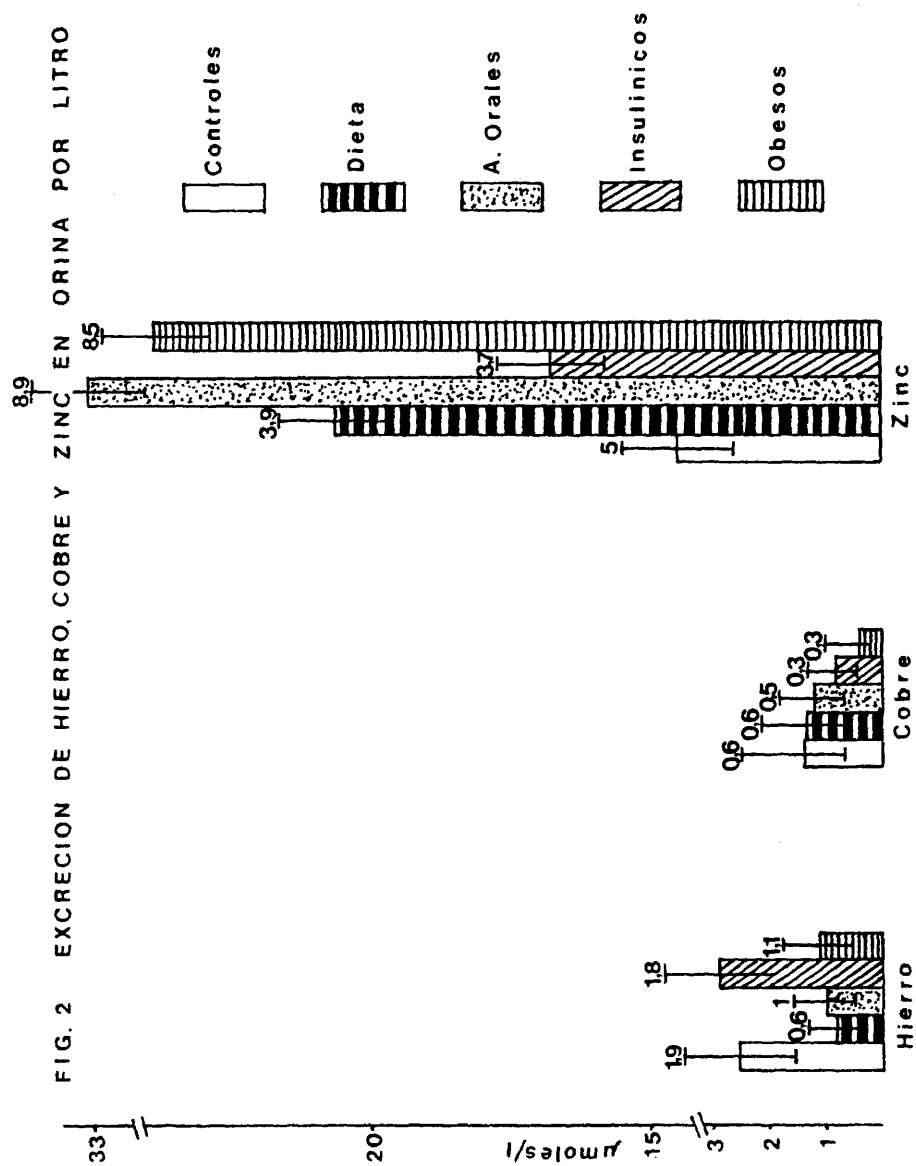
### 13.7.- CUPRURIA

#### 13.7.1.- Diabéticos

Si tenemos en cuenta la excreción urinaria de este elemento por litro, observamos un descenso generalizado frente a los controles. En los diabéticos, esta disminución es pequeña pero progresiva a medida que han sido sometidos a un tratamiento más intenso, siendo solamente significativa en los insulín dependientes con  $p < 0,01$ . Sin embargo, la excreción urinaria por día se ve compensada debido al factor diuresis (Figs. 2 y 3 y tabla XXX).

Observando la eliminación de cobre por litro en la orina de varones y hembras, detectamos un descenso general en estas últimas, solo significativo ( $p < 0,01$ ) en las insulínicas (Gráf. 6), que desaparece en el valor de 24 horas (Gráf. 9), mientras que en los varones el descenso que no es significativo en ningún caso en el dato cobre por litro, también se anula al considerar la diuresis (Cu/24 horas).

Por otro lado, el colectivo insulín depen-



diente, presenta descenso significativo ( $p < 0,01$ ) en la eliminación parcial, tanto frente a los pacientes tratados exclusivamente con dieta (Tabla XXXI), como frente a los sometidos a terapia oral (Tabla XXXII).

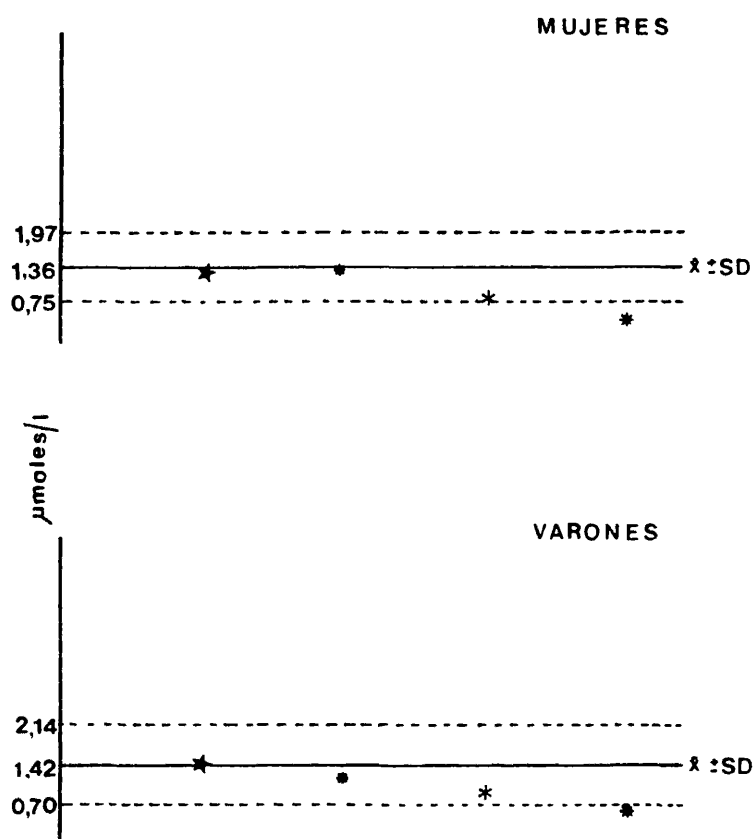
En cuanto a la excreción por litro, un caso similar lo compone el grupo femenino de insulín dependientes, que presenta diferencias significativas ( $p < 0,02$ ) tanto frente a las enfermas sometidas a dieta (Tabla XLIX) como frente a las tratadas con antidiabéticos orales ( $p < 0,01$ ).

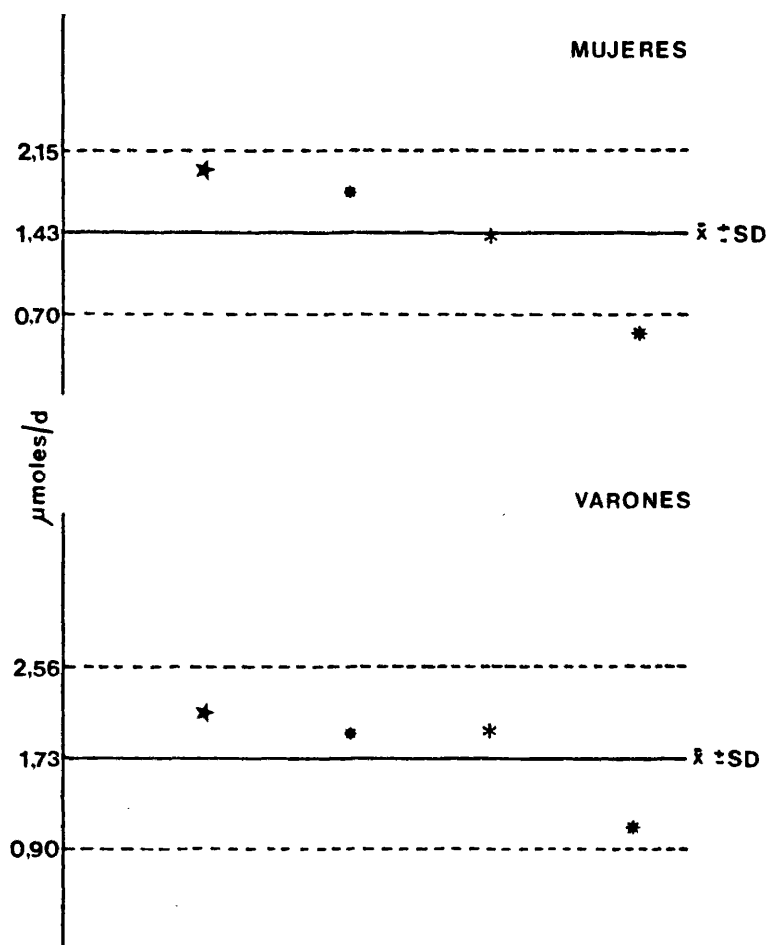
Por último, del estudio realizado al dividir los dos grupos de pacientes sin dependencia a la insulina, en controlados y no controlados, hemos observado:

a) En los pacientes sometidos a dieta, los controlados presentan una cupruria superior a los no controlados, tanto en la eliminación por litro, como en la orina de 24 horas, que en ningún caso es significativa.

b) En el grupo de diabéticos sometidos a terapia oral, los no controlados presentan cupruria superior a los controlados, al expresar los valores por litro; el fenómeno se invierte al referir los datos a orina de 24 horas, dada la diferencia existente en el factor diuresis entre ambos grupos. De cualquier forma, estas diferencias no son significativas en ningún caso (Tablas LII, LIII y LIV).

GRAFICA 6.- COPRURIA POR LITRO



GRAFICA 9— CUPRURIA POR DIA

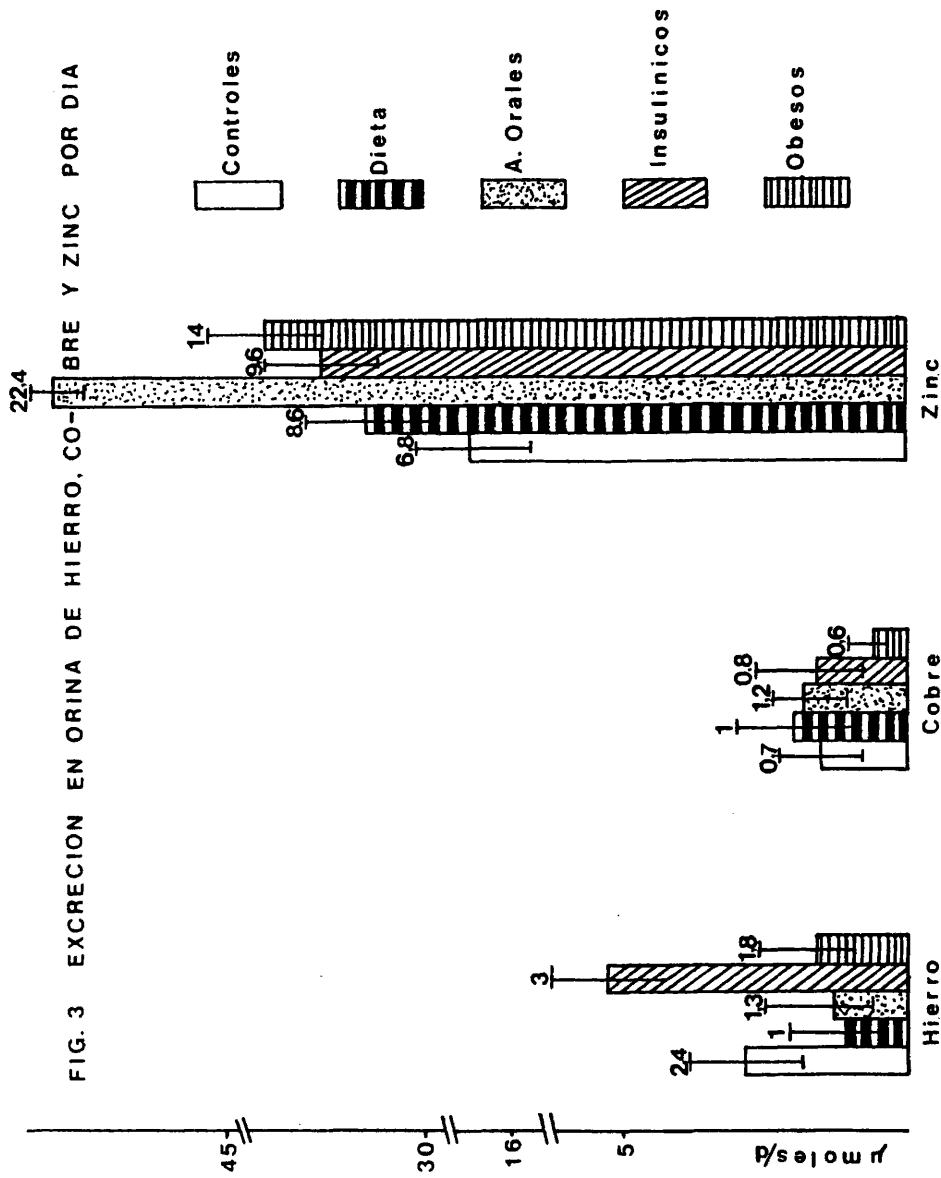
13.7.2.- Obesos

Los obesos presentan, frente a los controles, unos valores de cupruria, tanto por litro como por día, muy bajos, observándose una clara significación estadística (Tabla XXX).

En este grupo, se observa una mayor incidencia en las mujeres, donde se mantiene la significación tanto en orina de 24 horas ( $p < 0,01$ ) (Gráf. 9), como en el dato de cobre por litro ( $p < 0,001$ ) (Gráf.6), no ocurriendo lo mismo en los varones, ya que la significación solo se conserva en la excreción de cobre por litro ( $p < 0,05$ ) (Tabla XLVIII).

Comparando los pacientes obesos con los diabéticos, respecto a la cupruria, detectamos un descenso muy significativo ( $p < 0,001$ ) frente a los dos grupos no insulín dependientes, tanto por litro como en orina de 24 horas (Tablas XXXI y XXXII); respecto a los insulín dependientes, la significación es en 24 horas  $p < 0,001$  y por litro  $p < 0,01$  (Tabla XXXIII).

Desglosando el colectivo en varones y hembras, estas últimas mantienen un descenso altamente significativo frente a los tres grupos (ver tablas XLIX, L y LI), mientras que en los primeros, esta significación, solo se mantiene al compararlos con los diabéticos sometidos a dieta y en el dato Cu/l (Tablas XLIX, L y LI).





### 13.8.- CINCURIA

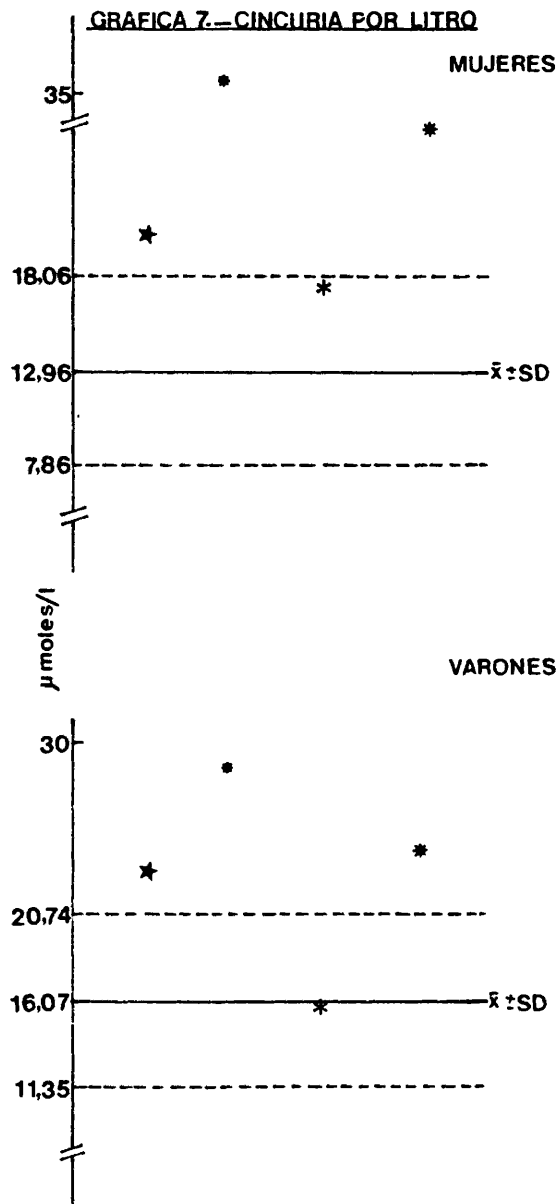
#### 13.8.1.- Diabéticos

En los diabéticos existe una hipercincuria muy acentuada (Tabla XXX), independientemente del tratamiento a que hayan sido sometidos y del sexo (Gráfs. 7 y 10).

Comparando la excreción entre los distintos grupos de diabéticos, se observa que esta hipercincuria es creciente desde los insulín dependientes (mínima) hasta los sometidos a terapia oral (máxima), pasando por los sometidos a dieta (intermedia) (Ver tablas XXIV y XXVII). Las correspondientes significaciones estadísticas, se contemplan en las tablas XXXI y XXXII.

Este orden se mantiene al comparar la cincuria por litro de las mujeres de los distintos grupos (Tabla XLI). En la cincuria por día, este orden se altera (de menor a mayor, pacientes sometidos a dieta, insulina y a terapia oral) (Tabla XLIV).

Estas diferencias muestran análogas significaciones al comparar las mujeres sometidas a terapia oral, frente a las insulín dependientes y a las controladas por la dieta ( $p < 0,01$  y  $p < 0,001$  para la cincuria de 24 horas y por litro, respectivamente). Por el contrario, no hay ninguna significación entre mujeres insulín dependientes y mujeres sometidas a terapia oral solamente dietética (Tablas XLIX y L).



En el caso de los varones, ocurre lo mismo que lo apuntado para las mujeres en cuanto a los valores medios de cada grupo (Gráfs. 7 y 10).

Solo se observan dos significaciones en los varones, que resultan de la comparación entre insulín dependientes y los dos subgrupos no sometidos a esta terapia, al referir la circunferencia en términos por litro ( $p < 0,01$  en ambos casos) (Tablas XLIX y L).

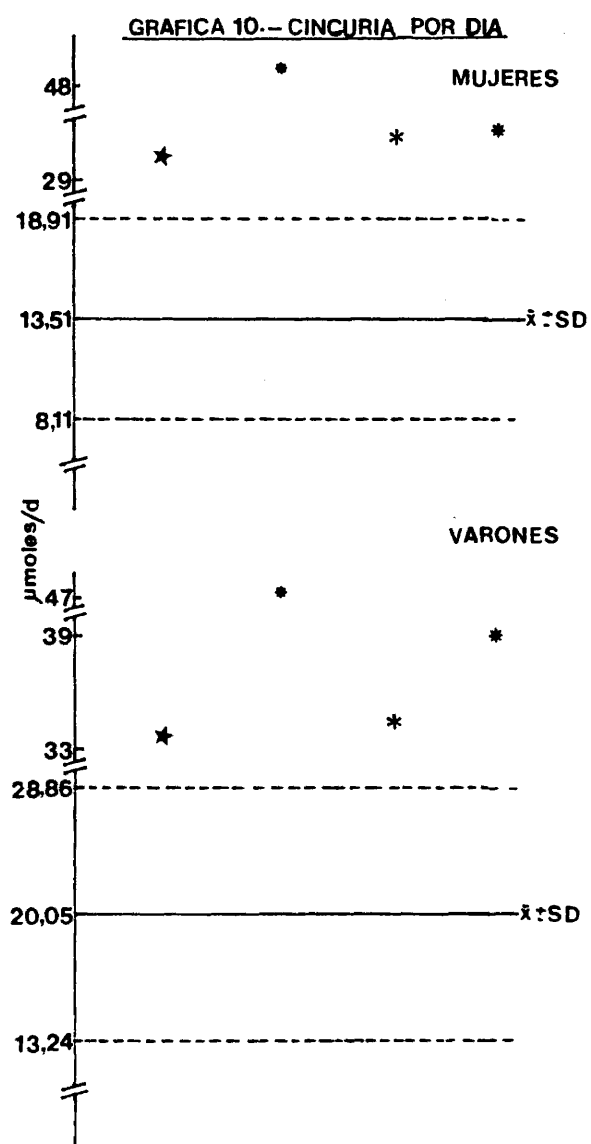
Por último, en la comparación en los pacientes no insulín dependientes, entre controlados y no controlados, observamos:

a) En los sometidos a dieta, los controlados muestran una circunferencia inferior a los no controlados, en los dos términos de concentración que venimos utilizando en este trabajo (Zn/1 y Zn/24 horas), no apreciándose significación estadística.

b) En cambio, en los sometidos a tratamiento con antidiabéticos orales, los controlados presentan hipercircunferencia frente a los no controlados, que es significativa para el término Zn/24 horas ( $p < 0,05$ ) (Tablas LII, LIII y LIV).

#### 13.8.2. - Obesos

Este grupo muestra una notable hipercircunferencia frente a los controles, tanto en el colectivo de pacientes (Figs. 2 y 3) como en el grupo de mujeres y varones por separado (Gráfs. 7 y 10). Existe una significa-



ción en todos los casos, salvo entre varones obesos y controles en el dato de circunferencia por litro (Tablas XXX, XLVII y XLVIII).

En la comparación de los obesos frente a los distintos grupos de diabéticos, apreciamos:

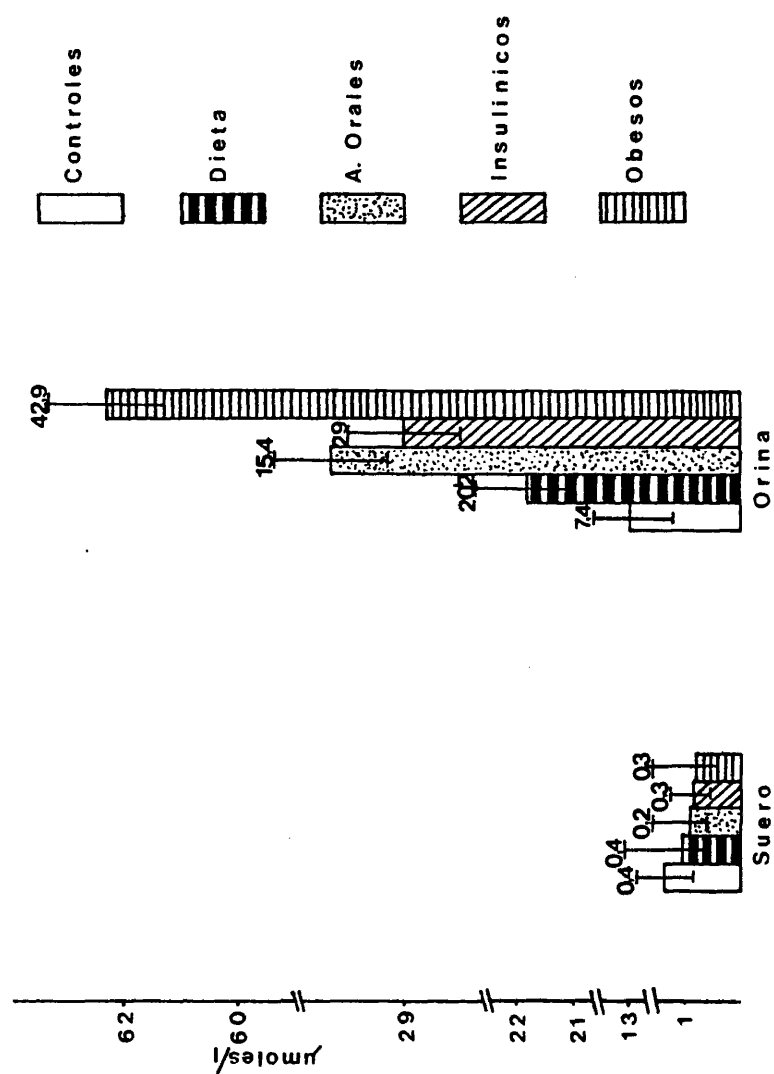
a) Que no hay diferencias frente a los sometidos a dieta (Tablas XXXI y XLIX).

b) Que hay hipocircunferencia frente a los sometidos a terapia oral, que es significativa tanto en el colectivo ( $p < 0,01$  y  $p < 0,02$  para Zn/l y Zn/24 horas respectivamente) como al comparar las mujeres entre sí ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$  para Zn/l y Zn/24 horas) (Tablas XXXII y L).

c) Que hay hipercircunferencia frente a los insulín dependientes, significativa tanto en el colectivo como en mujeres al comparar los niveles por litro ( $p < 0,01$  y  $p < 0,02$  respectivamente), no siéndolo cuando se trata de las eliminaciones diarias de este elemento (Tablas XXXIII y LI).

#### 13.9.- RELACION Zn/Cu

Se ha estudiado este parámetro, con el fin de relacionarlo con una posible complicación, tanto en diabéticos como en obesos, como es el caso de la Arteriosclerosis, que generalmente agrava la situación de estos enfermos.

FIG. 4 RELACION  $Zn/Cu$ 

Según Wester<sup>(128)</sup>, el aumento del cociente Zn/Cu sérico, originaría hipercolesterolemia, favoreciendo así la aparición de arteriosclerosis.

En nuestros pacientes, dicha relación siempre es menor frente a los controles, debido a la hipocinquemia observada en ellos. Al establecer la diferenciación por sexos, detectamos el mismo fenómeno, tanto en varones como en mujeres.

#### 13.10.- CORRELACIONES ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS Y URINARIOS

En este apartado, consideramos las posibles correlaciones entre los niveles séricos y urinarios de los oligoelementos investigados en los distintos casos patológicos, resultando ser muy escasas.

De entre ellas, destacamos las obtenidas al comparar la sideremia y la sideruria por litro en pacientes insulín dependientes y la cupremia y la cupruria en 24 horas en dicho grupo y en el de obesos.

Hay que resaltar el hecho de que las principales vías de eliminación de los oligoelementos la constituyen las heces fecales y la bilis, por lo que cabe pensar en la necesidad de una mayor alteración metabólica que fuera más claramente apreciada en la orina. (Tabla LXXIII).

TABLA LXXIII.- CORRELACIONES ENTRE LOS NIVELES SERICOSY URINARIOS (r)

	<u>Fe suero-Fe orina/l</u>	<u>Cu suero-Cu orina/24 h.</u>
Insulín dependientes	- 0,4470	- 0,5646
Obesos	-----	- 0,4803



13.11.- INFLUENCIA DE LOS FARMACOS Y DE LA ALI-  
MENTACION SOBRE LOS NIVELES DE OLIGOELEMENTOS

Anteriormente se ha visto que todos los pacientes, incluso los considerados como controles, han sido sometidos a un régimen dietético, de acuerdo con sus necesidades, actividad física, corpulencia etc. y por tanto, estudiado especialmente para cada individuo.

Además de dicho régimen, algunos pacientes han requerido un tratamiento con fármacos para la compensación de la enfermedad, en dosis que dependen del desarrollo y evolución del mal.

En la tabla LV, se detalla el contenido de los diversos fármacos en hierro, cobre y zinc. En dicha tabla, se observa que en cuanto al hierro, el Potasion muestra el contenido más alto, siendo pequeño los valores en los demás fármacos. Un caso similar ocurre con el cobre, aunque su valor en el Potasion es diez veces inferior respecto a su contenido en hierro.

En el caso del zinc, las cifras más altas corresponden a los diferentes tipos de insulinas, encontrándose un valor también elevado para el Potasion, aunque del orden de 12 veces menos, frente a la insulina con menor contenido de zinc.

Del análisis realizado en los diferentes alimentos componentes de las dietas, hemos obtenido, para cada oligoelemento, los valores representados en la tabla

## LVI.

Dichos valores, al ser expresados por dieta, se convierten en los que figuran en la tabla LVII.

En el caso particular de los pacientes sometidos exclusivamente a dieta hídrica, el aporte mineral se ha calculado teniendo en cuenta que ingieren unos dos litros de líquido por día, repartidos del siguiente modo:

- Desayuno: 250 ml. de infusión
- Comida: 250 " " consomé de verduras
- Merienda: 250 " " infusión
- Cena: 250 " " consomé de verduras
- Antes de dormir: 250 ml. de infusión

y el resto (750 ml.), a base de agua a lo largo del día.

Los requerimientos del organismo adulto están comprendidos entre 89,54 y 179,0  $\mu\text{M}$  por día para el hierro<sup>(54)</sup>, de 23,60 a 31,47  $\mu\text{M}$  de cobre por día<sup>(54)</sup> y de 152,97 a 229,46  $\mu\text{M}$  por día para el zinc<sup>(123)</sup>.

Teniendo en cuenta el contenido de hierro, cobre y zinc en los medicamentos (Tabla LV) y el aporte mineral de estos tres elementos en la dieta (Tabla LVII), obtenemos para cada individuo de los distintos grupos de pacientes, la ingesta total diaria de los tres oligoelementos (Tablas LVIII, LIX y LX).

A la vista de estas tablas, podemos deducir lo siguiente:

- a) En el caso del hierro (Tabla LVIII), en con-

troles, dieta, antidiabéticos orales y obesos, la gran mayoría de los individuos de cada grupo, muestran una ingesta total por día comprendida entre los requerimientos antes apuntados, es decir, entre 89 y 179  $\mu\text{M}/\text{día}$ .

En el caso de los pacientes insulín dependientes hay diez casos con una cifra superior (entre 221 y 229  $\mu\text{M}/\text{día}$ ). Ello supone un exceso por día para estos enfermos, de 50  $\mu\text{M}$  por día. Teniendo en cuenta que la ingesta total por día debe ser lo suficientemente elevada como para cubrir las necesidades del organismo, ya que solo se absorbe aproximadamente el 10 %, el exceso debido a esta ingesta, se traduciría en 5  $\mu\text{M}$  por día, cantidad que no se puede considerar como definitiva en cuanto a la influencia en los niveles séricos de hierro observados por nosotros.

b) En cuanto al cobre (Tabla LIX), casi todos los individuos estudiados en los diferentes grupos, presentan unos valores de ingesta total inferiores a los requerimientos medios estimados (de 23 a 31  $\mu\text{M}/\text{día}$ ).

Teniendo en cuenta que el suero humano contiene aproximadamente 15  $\mu\text{M}$  por litro, podemos suponer que nuestros controles con dieta inferior a los requerimientos mínimos de cobre, han movilizad o ligeramente sus depósitos para compensar el déficit.

Observando los valores de cupremia obtenidos para nuestros pacientes diabéticos (Tabla XIX), cabe pensar que la movilización de sus depósitos de cobre, es

mayor a medida que su alteración metabólica es más intensa.

c) Por último, la ingesta diaria de zinc, presenta en general, unos valores superiores a los requerimientos mínimos diarios (152 a 229  $\mu$ M/día), lo que contrasta con la generalizada hipocinquemia observada en nuestros grupos de pacientes, no encontrándose pues, una posible influencia de la ingesta en los niveles de zinc encontrados.

Este hecho podría atribuirse a que la alteración metabólica que padecen estos individuos, impide la correcta absorción de este elemento, proceso por otro lado, aún no bien conocido<sup>(40)</sup> y del que tampoco se han identificado moléculas transportadoras<sup>(41)</sup>.

Mención aparte merece el aporte de la dieta hídrica suministrada en algunos casos de obesidad. Con ella solamente se cubren los requerimientos de hierro, mientras que los de cobre y zinc, están muy por debajo de dichas cifras. Sin embargo, no se aprecian diferencias en los niveles séricos y urinarios de los tres elementos estudiados, con el grupo restante de pacientes obesos. Esto puede deberse a la acción del Potasio como regulador electrolítico.

13.12.- INFLUENCIA DE OTROS PARAMETROS DE INTE-  
RES BIOQUIMICO

13.12.1.- Pacientes tratados exclusivamente con dieta

En los pacientes tratados exclusivamente con dieta, los resultados de las determinaciones proteicas (con o sin acción enzimática) y lipídicas, arrojan ciertas elevaciones aisladas no demasiado acusadas en general; solamente cabe destacar, las elevaciones en seis casos en los triglicéridos y una en el colesterol (Tablas LXI y LXII).

El tiempo de evolución de la enfermedad en estos pacientes, tampoco tiene gran influencia en los niveles séricos y urinarios de hierro, cobre y zinc, pero sí en la aparición de nefropatías, neuropatías o retinopatías (Tabla LXIII).

13.12.2.- Pacientes sometidos a terapia oral

En estos individuos, como en el caso anterior, también se detectan algunas elevaciones esporádicas no muy marcadas. Solamente cabría destacar un paciente con las fracciones lipídicas elevadas, excepto los ácidos grasos. No obstante, no se observan en él variaciones en los niveles de los oligoelementos objeto de estudio, respecto a los restantes pacientes de este grupo (Tablas LXIV y LXV).

Al igual que en el grupo anterior, el tiempo

de evolución, solamente influye en la aparición de nefropatías, retinopatías y neuropatías (Tabla LXVI).

#### 13.12.3.- Pacientes insulín dependientes

En estos pacientes, se observa una casi total normalidad en las determinaciones enzimáticas y proteínicas en general (Tabla LXVII). Solamente se detecta, en uno de ellos, un valor algo inferior en el parámetro correspondiente a proteínas totales.

En cuanto al lipidograma correspondiente, observamos que las cifras de fosfolípidos, se encuentran por encima del límite normal en un 80 % de los casos. Sin embargo, esta alteración no tiene repercusión sobre el metabolismo de los oligoelementos estudiados (Tabla LXVIII).

Su tiempo de evolución (Tabla LXIX), es generalmente grande, y las afecciones nefropáticas, neuropáticas y retinopáticas, son también en general más graves que en los enfermos no insulín dependientes.

#### 13.12.4.- Pacientes obesos

En éstos, se observa una normalidad casi absoluta en los niveles enzimáticos y proteicos, destacando una hipoproteinemia en uno de ellos (Tabla LXX).

En cuanto al metabolismo lipídico, la fracción fosfolipídica se encuentra aumentada en el 50 % de los casos estudiados, aunque en una proporción no excesivamente importante (Tabla LXXI).

En contraste con los anteriores grupos, su tiempo de evolución (notablemente elevado), no guarda correlación alguna con las alteraciones colaterales ya mencionadas anteriormente (nefropatías, neuropatías o retinopatías) (Tabla LXXII).

#### 14.- DISCUSION =====

Ya se ha comentado la preocupación de los investigadores<sup>(83)</sup> acerca del estudio de los niveles séricos y urinarios de los oligoelementos, en cuanto a su posible utilización como marcadores clínicos de diversas enfermedades metabólicas.

También se ha comentado la falta de criterios unánimes en los resultados obtenidos.

Según Genes<sup>(48)</sup>, los pacientes diabéticos presentan un bajo contenido de oligoelementos en sangre, debido a los disturbios metabólicos de prótidos, glúcidos y ácidos grasos.

A esta teoría, se oponen otros autores<sup>(31,1390)</sup> que encuentran aumentos significativos en los niveles séricos de zinc.

Por otro lado, Berenshtein<sup>(7)</sup>, sostiene que los niveles de cobre y manganeso disminuyen en la diabetes mellitus.

En nuestras experiencias, no encontramos di-

ferencias en los niveles de sideremia tanto en los pacientes diabéticos, como en los obesos, respecto a los individuos controles. Tampoco detectamos diferencias según el sexo, encontrándose que dichos niveles son análogos para mujeres y varones. Esto se ve corroborado por los resultados de los análisis llevados a cabo de hemoglobina, que arrojen unas cifras normales (Tablas LXI, LXIV, LXVII y LXX).

También se explica por los altos niveles de cupremia encontrados, ya que el cobre se requiere en forma de ceruloplasmina para la absorción y oxidación del hierro ferroso a férrico (se absorbe primero en el estómago como ión férrico y después es reducido a ferroso para su absorción intestinal), para su almacén como ferritina y para su transporte como transferrina<sup>(45)</sup>.

Esta teoría también coincide con los estudios experimentales de Hart y cols.<sup>(52)</sup>, según los cuales, el cobre es esencial para la utilización del hierro en la formación de la hemoglobina.

En cuanto a la sideruria, solo encontramos aumentos en los pacientes insulín dependientes.

No es de extrañar que los requerimientos de cobre en el adulto, no se cubran con la dieta a que han sido sometidos nuestros pacientes, ya que los alimentos más ricos en este elemento son, como ya hemos visto, las legumbres, las nueces, cacao etc.

Anteriormente hemos apuntado que la cupremia,



se elevaba en todos los individuos objeto de muestras investigaciones y quizá pueda deberse, a la movilización de los depósitos hepáticos con el fin de compensar el deficitario aporte de este metal en la dieta.

Algunos autores opinan que el cobre plasmático es más elevado en la mujer que en el hombre<sup>(72)</sup>. En nuestras experiencias coincidimos con ellos, ya que encontramos niveles de cupremia algo superiores en las mujeres controles que en los varones del mismo grupo. Este mismo fenómeno se observe en los pacientes sometidos a dieta y en los obesos.

Por el contrario, los niveles de cupruria, tanto por litro como en 24 horas, son inferiores en las mujeres que en los varones en el grupo control, en los distintos grupos de diabéticos y en los obesos.

Observamos además, que la eliminación de este elemento en la orina de los distintos colectivos de individuos enfermos, es inferior a la de los controles. Esto pudiera deberse a la alteración metabólica de dicho elemento.

En los niveles séricos de zinc, encontramos un descenso en todos los grupos estudiados frente a los controles. Esto podría deberse, junto a la alteración metabólica de este elemento, a la interferencia del cobre en el momento de su absorción, acompañada de una excesiva avidez del organismo hacia el elemento suministrado en menor proporción. Por otro lado, podría verse influencia-

do este descenso, por la administración de una dieta hiperproteica.

Corrobores las experiencias de Martín Mateo y cols.<sup>(77)</sup>, en cuanto a que también hallamos diferencias en los niveles de cinquemia entre los hombres y las mujeres controles, aunque en sentido inverso. Los varones controles, en nuestro caso, presentan valores superiores a los de las mujeres.

Según los resultados de los análisis de este elemento en los diabéticos, se invierte el fenómeno observado en los controles, ya que se aprecian niveles más elevados de cinquemia en las mujeres.

Nosotros no encontramos relación entre los niveles de cobre y zinc en los pacientes diabéticos con el tiempo de evolución de su enfermedad, datos que sí pudo relacionar Lisun Lovenova<sup>(73)</sup>.

Asentimos las teorías de muchos autores, al encontrar una notable hipercincuria en los diabéticos, que se hace extensiva a los obesos.

La cincuria es mayor en los varones que en las mujeres, fenómeno que también se observa en los diabéticos (excepto en los sometidos a terapia oral, en que se igualan) y obesos.

Las determinaciones de lactato deshidrogenasa (LDH) y fosfatasa alcalina (F.A.), no acusan una producción anormal de estas enzimas en los diabéticos, no encontrándose relación alguna entre los niveles de LDH

y los de zinc, mientras que Vallee<sup>(124)</sup>, sugirió que la hipercincuria pudiera estar relacionada con una actividad anormal de enzimas.

481

#### IV CONCLUSIONES =====

De los resultados obtenidos en los trabajos llevados a cabo en esta tesis, se deducen las siguientes conclusiones:

1ª Los niveles de sideremia no presenten cambios apreciables en ninguno de los grupos estudiados.

2ª La sideruria en 24 horas, desciende significativamente en los diabéticos no insulín dependientes y aumenta, por el contrario, en los insulín dependientes.

3ª El sexo no influye en los valores de sideremia y sideruria.

4ª Hay una hipercupremia significativa en todos los grupos de pacientes diabéticos y obesos.

5ª Frente a los controles, se observa una discreta hipercupruria en los distintos grupos de diabéticos estudiados, que en ningún caso es significativa.

6ª Los obesos muestran un significativo descenso en la excreción de cobre en las 24 horas.

7ª La mayor cupremia observada en todos los casos en mujeres, frente a la superior cupruria mostrada por los varones, denota la influencia del sexo, que es inversa para ambos parámetros clínicos.

8ª Se encuentra una hipocinquemia generalizada en todos los grupos de pacientes frente a los controles, que es siempre significativa, salvo en los diabéticos sometidos a terapia oral.

9ª La hipercincuria es significativa tanto en

diabéticos como en obesos, respecto al grupo control.

10ª En los varones diabéticos, las alteraciones metabólicas tienen una mayor repercusión en su cinquemia que en las hembras. Las diferencias respecto a los controles, son superiores en aquellos que en éstas, aún siendo el valor control superior en hombres que en mujeres.

11ª En los distintos grupos estudiados, así como en controles, existe una generalizada hipercincuria en los hombres frente al valor respectivo en mujeres.

12ª La razón sérica Zn/Cu de los diversos grupos de pacientes estudiados, es inferior frente a los controles, lo que unido al estudio de los diferentes lípidogramas, indica la ausencia de riesgo de arteriosclerosis en estos enfermos.

13ª Del análisis comparativo entre tiempo de evolución de la enfermedad y los distintos parámetros clínicos determinados, no se deduce ningún tipo de correlación.

14ª Las diferencias entre pacientes "controlados" y "no controlados" en los dos grupos de sujetos no insulín dependientes, permiten aclarar que, si bien la glucemia es definitoria del estado clínico de la enfermedad, no lo es el metabolismo mineral, que no sigue un curso paralelo.

15ª Al comparar los niveles de oligoelementos entre los dos grupos de pacientes no insulín dependientes,

se observan valores semejantes tanto en los datos séricos como urinarios. Por el contrario, entre los diabéticos dependientes o no de la insulina, se aprecian diferencias más acusadas.

16ª Los obesos presentan gran similitud en sus valores clínicos con el grupo de diabéticos sometidos a dieta. Por el contrario, se alejan de los restantes grupos, es decir, de los pacientes con un estadio superior de su enfermedad.

17ª Del análisis de las diferentes dietas empleadas para el control de los pacientes, se desprende claramente su no influencia en los niveles séricos y urinarios de los elementos estudiados.

18ª Análogamente, el contenido de hierro, cobre y zinc de los medicamentos y tipos de insulina utilizadas en el tratamiento, no repercute en grado alguno en los valores clínicos obtenidos.

19ª Las generalizadas hipercupremia e hipocinquemia de los pacientes ensayados, indican que estos oligoelementos pueden ser considerados como marcadores clínicos de la diabetes e indicadores de la actividad del proceso patológico.

113

V BIBLIOGRAFIA  
=====



- 1.- Albrink M. y Davidson P.- Med. Clin. of North. A., 55, 877, (1971)
- 2.- Alper, Savage y Bothwell - J. Lab. Clin. Med. 37, 5, (1951)
- 3.- Backer y Krinsky - J. Biol. Chem. 173, 519, (1948)
- 4.- Banting F. G. y Best C. H.- J. Lab. Clin. Med. 7, 251, (1922)
- 5.- Beaumont G., Hollows y colb.- Lancet 7699, 579, (1971)
- 6.- Bennet P. H., Burch T. A. y Miller M.- Lancet 11, 125, (1971)
- 7.- Berenshtein F. Ya.- Fiziol. Zh. SSSR. 33/2, 209, (1942)
- 8.- Berferstam R.- Acta Paediat 41, 32, (1952)
- 9.- Björntorp P. y Sjöström L.- Metabolism. 20,703, (1971)
- 10.- Bowen H. J. M. "Nuclear Activation Techniques in the Life Sciences" (Vienna: IAEA) p. 393
- 11.- Boyett J. D. y Sullivan J. F.- Metabolism. 19, 148, (1970)
- 12.- Brunzell J. D.- Diabetes Care 1, 223, (1978)
- 13.- Buczkowsky M.- Pol. Tyg. Lek. 23, 90, (1968)
- 14.- Caird F.- U.S. Public. Health Ser. Publ. 1890, 107, (1969)
- 15.- Cartwright G. E.- "Copper metabolism" Ed. W. D. Mc Elroy and B. Glass (Baltimore: The Johns Hopkins Press) (1950)
- 16.- Cavill I., Worwood M. y Jacobs A.- Nature 256/5515, 328, (1975)

- 17.- Cohen B. L.- Science 199, 983, (1978)
- 18.- Cohen T., Felken L. y Wolfsohn H.- Diabetes 19, 585,  
(1970)
- 19.- Colleman J. E. y Vallee B. L.- J. Chem. 236, 2244,  
(1961)
- 20.- Constan G. R., Leemann W., Almsy F. y Constan A. G.-  
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1104, (1964)
- 21.- Cudworth A. G. y Woodrow J. C.- Diabetes 24, 345,  
(1975)
- 22.- Cudworth A. G. y Woodrow J. C.- British Medical  
Journal iii, 133, (1975)
- 23.- Cudworth A. G.- British J. of Hospital Medicine 82,  
1531, (1977)
- 24.- Culebras Poze J. M<sup>a</sup> - Tesis doctoral: "Excreción uri-  
naria de oligoelementos en enfermedades metabólicas"  
Madrid 1973
- 25.- Curry D. L., Bennet L. L. y Grodsky G. M.- Endocri-  
nology 83, 572, (1968)
- 26.- Curry D. L., Bennet L. L. y Grodsky G. M.- Am. J.  
Physiol. 214, 174, (1968)
- 27.- Chase H. P.- Food Technology Decb., 60, (1979)
- 28.- Chesters J. K.- Wild Rev. Nutr. Diet. 32, 135, (1978)
- 29.- Chlourerakis C., Jarret R. J. y Keen L.- Lancet 1,  
806, (1967)
- 30.- Chooi M. K., Todd J. K. y Boyd F. D.- Nutr. and Metb.  
20/2, 135, (1976)
- 31.- Davies I. J. T., Musa M. y Dormandy T. L.- J. Clin.

- Path. 21, 359, (1968)
- 32.- Dawson J. B. y Walker B. E.- Clin. Chim. Acta 26, 465, (1969)
  - 33.- Dean Guelbenzu M.- "Oligoelementos" (1959)
  - 34.- Drinker K. P. y Collier E. S.- J. Ind. Hyg. 8, 257, (1926)
  - 35.- Dowdy R. P.- Amer. J. Clin. Nutr. 22, 887, (1969)
  - 36.- Dujmovic M. Sell Atomica Enero (1976)
  - 37.- Ederer F., Lerer P. y colb.- Lancet 2, 203, (1971)
  - 38.- Edwards H. M.- J. Nutr. 69, 306, (1959)
  - 39.- Eissenbrand I. y Seinz M.- Hoppe Seyler. Z. Physiol. Chem. 1, 268, (1941)
  - 40.- Emes J. H. y Arthur D.- J. Exp. Biol. and Med. 148, 86, (1975)
  - 41.- Evans G. M., Grace C. I. y Votava H. J.- Amer. J. Phys. 228, 501, (1975)
  - 42.- Farreras Rozman "Medicina Interna" Ed. Marín S.A. (1974)
  - 43.- Fernández B. de Quirós J., Iñíguez Lobeto C. y Carre- res Quevedo J.- Rev. Clin. Esp. 151/2, 87, (1978)
  - 44.- Fernández B. de Quirós J., Iñíguez Lobeto C. y Carre- res Quevedo J.- Rev. Clin. Esp. 151/1, 1, (1978)
  - 45.- Frieden E.- Nutr. Rev. 28, 87, (1970)
  - 46.- Fujioka M. y Lieberman L.- J. Biol. Chem. 239, 1164, (1964)
  - 47.- García del Amo C. y Ribes Ozones B.- Anales de la R. Acad. de Farm. 2, 197, (1967)

- 48.- Genes S. G.- Kazanok Med. Zh. 6, 8, (1959)
- 49.- Girard M. L.- Clin. Chim. Acta 20, 243, (1968)
- 50.- Grodsky G. M. y Forsham P. H.- Ann. Rev. Physiol. 28, 347, (1966)
- 51.- Hambidge K. M., Hambidge C., Jacobs M. y Baum J. D.- Pediat. Res. 6, 868, (1972)
- 52.- Hart E. B., Steenbock H., Woddell J. y Elvehjem C. A.- J. Biol. Chem. 77, 792, (1928)
- 53.- Hawkins W.W.-y Hahn - J. Exp. Med. 80, 31, (1944)
- 54.- Hawkins W. W.- Beaton y McHenry (ed.), Nutrition, Academic Press, Nueva York, p. 309, (1964)
- 55.- Hill R. D.- British J. of Hospital Medicine 82, 1541, (1977)
- 56.- Hirsch J., Knittle J. L. y Salans L. B.- J. Clin. Invest. 45, 1023, (1966)
- 57.- Holmeier H. J., Kuhn M. y Rummel K.- "Zink ein lebens Wichtiges Mineral. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH." Stuttgart, (1976)
- 58.- Holmoerg C. y Laurell C.- Acta Chem. Scand. 2, 550, (1948)
- 59.- Hollobaugh S. y Rao M.- Diabetes 19, 45, (1970)
- 60.- Hove E.- Amer. J. Physiol. 124, 750, (1938)
- 61.- Hove E.- J. Biol. Chem. 136, 425, (1940)
- 62.- Jarret R. J.- British J. of Hospital Med. 82, 1524, (1977)
- 63.- Kalkhoff R. K., Kin H. J. y colb.- Diabetes 20, 83, (1971)

- 64.- Keilin D. y Mann T.- Biochem. J. 34, 1173, (1940)
- 65.- Kimmlestiell P. y Wilson C.- Am. J. Path. 12, 83, (1936)
- 66.- Kipnis D. M.- Ann. Inter. Med. 69, 891, (1968)
- 67.- Kohner E. y Fraser T.- U.S. Public. Health Ser. Publ. 1890, 119, (1969)
- 68.- Kolaric K., Roguljic A. y Fuss V.- Tumori 61, 173, (1975)
- 69.- Lacy P. E.- Diabetes 19, 895, (1970)
- 70.- Lacy P. E. y Wright P. H.- Diabetes 14, 634, (1965)
- 71.- Lacy P. E. y colb.- Nature 219, 1177, (1968)
- 72.- Lahey M. E., Gubler C. J., Cartwright G. E. y Wintrobe M. M.- J. Clin. Invest 32, 322, (1953)
- 73.- Lisun-Lobanova V. P.- Zdravookhr Belorussil 4, 49, (1963)
- 74.- Luque Díez M<sup>a</sup> J.- Tesina: "Metodología química para la determinación del manganeso, hierro y cadmio por espectrofotometría de absorción atómica" Madrid (1976)
- 75.- Lutz R. E.- J. Indust. Hyg. 8, 177, (1926)
- 76.- Mahler R., Szabo O.- Horm. Met. Res. 2, 9, (1970)
- 77.- Martín Mateo M. C., Bustamante Bustamante J., Fernández B. de Quirós J. y Ortiz Manchado O.- Biomedicine 23, 134, (1975)
- 78.- Maugh T. H.- Science 2, 1271, (1978)
- 79.- McCance R. A. y Widdowson E. M.- Lancet 233, 680, (1937)
- 80.- McCance R. A. y Widdowson E. M.- Biochem. J. 36,

392, (1942)

- 81.- Moore y Brown "Le metabolisme de fer" Documenta Geigy, Acta Clínica Nº 7, Basilea (1967)
- 82.- Morgen D. P.- J. Anim. Sci. 29, 900, (1969)
- 83.- Nierdermier W., Griggs J. H. y Johnson R. S.- Appl. Spectrosc. 25, 53, (1971)
- 84.- O'Dell B. L.- Med. Clin. of North Am. 60/4, 687, (1976)
- 85.- Palacios Mateo J. M., Pato Castel I. y Jara Albarrán A.- "La diabetes mellitus" Madrid (1972)
- 86.- Pearce M. y Dayton S.- Lancet 1, 464, (1971)
- 87.- Pekas J. C.- J. Anim. Sci. 24, 1559, (1968)
- 88.- Petkov P.- Acta Histochem. 32, 93, (1969)
- 89.- Phipps D. A.- "Metals and Metabolism" Oxford Chemistry Series (1976)
- 90.- Pidduck B. S. U. y Wren M. D.- Diabetes 19, 235, (1970)
- 91.- Pidduck H. G., Wren P. J. y Price D. A.- Diabetes 19, 240, (1970)
- 92.- Pigott L., Caldwell D. y Oberless D.- Biol. Psy. 7, 325, (1974)
- 93.- Pizzolo G., Severin T., Molino A. M., Ambrosetti A., Todeschini G. y Vettore L.- Tumori 64/1, 55, (1978)
- 94.- Prasad M. D. y Oberlans D.- An. of Internal Med. 73, 631, (1970)
- 95.- Puratic O., Galarza A., García Amo C. y Santos Ruiz A.- Rev. Esp. Fisiol. 19/4, 149, (1963)

- 96.- Quarteerman J.- Biochem. Biophys. Res. Commun 25, 354,  
(1966)
- 97.- Ramirez Muñoz y Roth M. E.- Flame Notes 5/1, 44,  
(1970)
- 98.- Rampon H.- "Interferences en spectrophotometrie d'ab-  
sorption atomique" Rapport CEA R-3935
- 99.- Riordan J. F.- Med. Clin. of North Am. 60/4, 661,  
(1976)
- 100.- Rodríguez Miñón J. L., Gaona T. y Poveda P.- Cahiers  
de Medicine (Europa Médica) 11, 787, (1970)
- 101.- Ruben L. A.- British J. of Hospital Med. 82, 1558,  
(1977)
- 102.- Rubini M. E.- Amer. J. Physiol. 200, 1345, (1961)
- 103.- Selans L. B., Kirsch J. y Knittle J. L.- "Diabetes  
Mellitus" Ed. por Ellemberg y Rifkin (1970)
- 104.- Sandstead H. H.- Amer. J. Clin. Nutr. 26, 1251, (1977)
- 105.- Santos Ruiz A.- "Bioquímica de los elementos" (1945)
- 106.- Saw J. y Butler A.- J. A. M. A. 198, 665, (1966)
- 107.- Scott D. A. y Fisher A. M.- J. Clin. Invest. 17,  
725, (1938)
- 108.- Shevchuk J. A.- Fed. Proc. 24, 48, (1965)
- 109.- Slater J. P., Mildvan A. S. y Loeb L. A.- Biochem.  
Biophys. Res. Comm. 44, 37, (1971)
- 110.- Slominska-Petelenz T., Buczkoski M. y Perlinski B.-  
Pol. Tyg. Lek. 24, 2002, (1969)
- 111.- Smith R. J.- Science 199, 670, (1978)
- 112.- Spellacy W. F.- Acta Endocrin. Suppl. 155, 82, (1977)

- 113.- Spellacy W. K. y Goetz T. C.- New Eng. J. Med. 268, 988, (1963)
- 114.- Spencer H.- Radiation Res. 24, 432, (1965)
- 115.- Spencer H.- Health Physics. 12, 475, (1966)
- 116.- Springgate C. F., Mildyan A. S., Abramson R., Engle J. L. y Loeb L. A.- J. Biol. Chem. 248, 5987, (1973)
- 117.- Stimmler L., Brazie I. V. y O'Brien D.- Lancet 1, 137, (1964)
- 118.- Strain W. H., Mansour E. G., Flynn A., Pores W. J., Tomero A. J. y Hill O. A.- Lancet 1, 1021, (1972)
- 119.- Sullivan J. F.- Gastroenterology 48, 438, (1965)
- 120.- Surgenov G. M.- J. Clin. Invest. 28, 73, (1949)
- 121.- Underwood E. J.- "Trace element in human and animal Nutrition" N. Y. y Londres Academic Press 2nd. ed. (1962) and 3rd. ed. pg. 208, (1971)
- 122.- Vallee B. L.- Physiol Rev. 39, 443, (1959)
- 123.- Vallee B. L. en Comar y Bronner (ed.), Mineral Metabolism Vol. 2 parte B, Academic Press, pg. 443, N. York (1962)
- 124.- Vallee B. L., Riordan J. F. y Coleman J. E.- Enzymes 3, 225, (1960)
- 125.- Valkovic V.- "Trace element analysis" (1975)
- 126.- Wacker W. E. C. y Vallee B. L.- J. Biol. Chem. 234, 3257, (1959)
- 127.- West K. M. y Kalbfleisch J. M.- Diabetes 20, 99, (1971)
- 128.- Wester P. O.- Acta Med. Scand. 178, 765, (1965)



- 129.- Wiltink W. F., Kruithof J., Mol C., Miss Gré Bos  
y Van Eijk H. G.- Clin. Chim. Acta 49, 99, (1973)
- 130.- Wintrobe M. M., Cartwright G. E. y Gluber C. J.-  
J. Nutr. 50, 395, (1953)
- 131.- Yallow R. S. y Berson S. A.- J. Clin. Invest. 39,  
1157, (1960)
- 132.- Yallow R. S. y colb.- Ann. N. Y. Acad. Sci. 131,  
357, (1965)
- 133.- National Diabetes Data Group - Diabetes 28, 1039,  
(1979)

